Experimental-Studien

über

Diabetes

von



Dr. Carl Bock und **Dr. Fried. Albin Hoffmann.**

Berlin 1874.
Verlag von H. E. Oliven.
Louisenstrasse 45.

Herrn

Dr. Fried. Theod. Frerichs,

ordentlichem Professor der medicinischen Klinik an der Königl. Friedrich - Wilhelms - Universität, Geheimem Ober-Medicinal-Rath und vortragendem Rathe im Ministerium der geistlichen, Unterrichts- und Medicinal-Angelegenheiten,

in treuer Verehrung

gewidmet.

Vorwort.

Fast zwei Jahre sind verflossen, seit die Ideen, welche die Grundlage zu der nachfolgenden Arbeit gegeben haben, zuerst zwischen meinem verstorbenen Freunde Bock und mir besprochen wurden. Es ist nur mir allein vergönnt gewesen, zu sehen, was davon zu sicherer Wahrheit sich gestaltete.

Dr. Carl Bock war am ersten März 1842 in Breslau geboren. Seine Gymnasialbildung empfing er auf dem Maria-Magdalenen-Gymnasium und bezog 1862 die Universität. Er studirte in Breslau, Zürich und Berlin, hier absolvirte er auch sein Staatsexamen. 1867 wurde er Assistent bei Lebert im Allerheiligen-Hospital, 1869 bei Frerichs in der Charité. An den Kriegen von 1866 und 1870 nahm er als Arzt mit Auszeichnung thätigen Antheil. Aus dem letzteren Feldzuge an die Frerichs'sche Klinik zurückgekehrt, habilitirte er sich 1872 als Privatdocent an der Universität. Er war im Vollbesitz seiner Kräfte und mitten in einer vielseitigen und befriedigenden Thätigkeit, als er uns plötzlich entrissen wurde. Auf der Klinik mit Typhus exanthematicus angesteckt, erlag er nach 13tägiger Krankheit am 17. März 1873.

Bock besass einen glücklich angelegten, reich begabten Geist. Die wissenschaftliche Richtung seiner Ausbildung leitete er selbst auf Griesinger zurück, zu dem er in Zürich als Student in nähere Beziehung getreten war, und von dem er stets mit innigster Verehrung sprach. Als Assistent in Breslau fand er zuerst Gelegenheit, frei seine Talente zu verwerthen. Hier trat er in ein enges und dauerndes Freundschaftsverhältniss zu O. Wyss und ihre „Studien

über Febris recurrens“ sind die erste erschöpfende monographische Darstellung, welche diese Krankheit in Deutschland gefunden hat.

Bock's Persönlichkeit war durch gleichmässige schnell gewinnende Liebenswürdigkeit und unter schwierigen Verhältnissen durch Energie und Sicherheit characterisirt. Wie sehr solche Eigenschaften das Vertrauen der Patienten und die Hochachtung der Collegen fesseln mussten, brauche ich nicht auszuführen. Alle die, welche ihn während seines Wirkens kennen lernten, werden davon etwas verspürt haben.

Ich habe versucht, die Arbeiten, welche wir zusammen begonnen hatten, zu einem gewissen Abschlusse zu bringen und so ihm das beste Denkmal zu setzen, welches dem Manne der Wissenschaft errichtet werden kann. Aber ich konnte das Werk nur langsam fördern, seitdem seine ausdauernde und geschickte Hand fehlte und schon ist ein Jahr seit seinem Tode verflossen.

Gern würde ich viele Punkte erst noch weiter ausgearbeitet haben, aber wie hier Frage an Frage sich in enger Verkettung reiht, kann jeder Abschluss nur ein willkürlicher werden und da mich jetzt auch äussere Verhältnisse nöthigen, die Arbeit auf einige Zeit abzubrechen, so wage ich es, die gewonnenen Resultate in der vorliegenden Gestalt zu veröffentlichen.

Dorpat, im März 1874.

Inhalts-Verzeichniss.

I.

Die physiologische Chemie hat sich schon in ihrer frühsten Kindheit mit Blutanalysen beschäftigt und so spröde dieser Stoff sich in ihren Händen zeigte, so wenig hat sie sich bisher ermüden oder abschrecken lassen. Zwar haben die zahllosen Bestimmungen von Andral und Gavarret, von Kopp, von Rodier und Becquerel von Nasse und anderen, sich wenig verwerthbar gezeigt, aber nur um so lebendiger ist das Bewusstsein geworden, dass ohne eine genaue Kenntniss der Zusammensetzung des gesunden und kranken Blutes wenig Fortschritt im Verständniss der pathologischen Processe zu erwarten steht.

Dass trotzdem dieser Fortschritt nicht gemacht wird, ja nicht einmal in Bälde zu erwarten steht, liegt unzweifelhaft daran, dass die Chemie uns noch nicht mit hinreichenden Methoden versehen konnte. Wir kennen im Blut eine Reihe von Stoffen, welche nur in minimaler Menge darin vorkommen und welche bis jetzt nicht quantitativ darin bestimmt werden können. Von welcher Wichtigkeit dieselben aber sein müssen, lehrt das Beispiel des Zuckers, des einzigen Körpers, welchen wir bis auf einige Zehntel pro mille sicher titriren können und es ist bis zur Evidenz zu beweisen, dass wenn der Zuckergehalt des Blutes von 0,1 auf 0,3 Procent steigt, der ganze Stoffwechsel auf's Tiefste alterirt ist.

Es liegt auf der Hand, von welchem Werthe die Zuckerbestimmungen im Blute für das Verständniss und das Fortschreiten der Lehre vom Diabetes mellitus sein müssen, und mit Rücksicht auf diese Krankheit sind sie bisher fast ausschliesslich ausgeführt

worden. Ist der Zucker aber ein normaler Blutbestandtheil, so ist leicht einzusehen, dass die Kenntniss von seinem Umsatz im Organismus des gesunden und kranken Individuums mehr und mehr an Bedeutung gewinnen werde und dass alle die Studien, welche vorerst nur auf eine bestimmte Krankheit gerichtet worden sind, allmählich zahlreiche Beziehungen in der allgemeinen Pathologie erhalten müssen. Und ist der Zucker selbst kein normaler Blutbestandtheil, so kann er doch nach allen Autoren, welche diese Meinung vertreten, so leicht in den Kreislauf übergehen, dass er in vielen pathologischen Verhältnissen, welche entfernt nichts mit Diabetes zu thun haben, eine gewichtige Rolle spielen wird.

Da uns die Zuckerbestimmungen im Blute in der Folge unablässig beschäftigen werden, so müssen wir zunächst etwas genauer die Angaben aufführen, welche über diesen Punkt vorhanden sind.

Anfangs wurde der Zucker nur im Blute von Diabetikern gesucht, von Cullen, Dobson, Rollo angegeben, dann von vielen Autoritäten bestritten[1]) und gefunden von Ambrosioni,[2]) Maitland,[3]) Rees[4]), Mc. Gregor[5]), Simon[6]), Drummond[7]) etc.

Nachdem schon Tiedemann und Gmelin in vielen Körperflüssigkeiten durch Hefe Gährung erzeugt hatten und dasselbe Buchanan mit dem Blute gelungen war, sprach Thomson zuerst bestimmt aus, dass im Blute von Thieren, welche mit Stärke gefüttert seien, sich Zucker nachweisen lasse. Er bestimmte die Menge desselben bei 2 Hühnern (dadurch, dass er die durch Hefe entwickelte Kohlen-

---

[1]) Die beste Zusammenstellung der einschlägigen Literatur ist wohl bei Milne Edwards Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée I., p. 193 u. p. 300, zu finden.

[2]) De l'existence du sucre dans les urines et dans le sang des diabétiques. Gazette médicale de Paris 1835 cf. Corneliani Opuscolo sul diabte Pavia 1840.

[3]) London medical gazette 1836.

[4]) Jour. d. chim. méd 1839, er fand 0,18 Guy hospital reports 1838.

[5]) Jour. d. chim. med. 1840.

[6]) Animal chemistry I. p. 327.

[7]) On Urine and Blood in a case of Diabetes Mellitus Monthlyjournal of Med. 1852 vol XIV. p. 281 fand 0,2 $^0|_0$ Zucker im Blut.

säure von Baryt binden liess und den kohlensauren Baryt wog) zu 0,037 und 0,06 % und berechnet für einen Menschen mit 8959 Grms. Blut (24 pounds) 4,0 resp. 6,5 Grms. Zucker in der Circulation.[1])

Später fand Magendie den Zucker im Blute eines Hundes, welcher mehrere Tage mit gekochten Kartoffeln gefüttert war.[2])

C. Schmidt fand dann den Zucker als normalen Blutbestandtheil beim Rind, Hund, Katze und Menschen. Er machte auch quantitative Bestimmungen, welche jedoch sehr niedrige Werthe ergaben. Er enteiweisste das Blut mit Alcohol und bestimmte nach der Gährungsmethode den Zuckergehalt des defibrinirten Ochsenblutes auf 0,00069 — 0,00074 — 0,0015 und 0,0021 %.[3]) Später[4]) theilte derselbe in einem Briefe an Bernard Zahlen mit, welche er bei Vergleichung des Pfortaderblutes mit dem Lebervenenblut erhalten hatte, sie stimmen genau mit den Zahlen von Lehmann, welche wir sogleich bringen werden.

Lehmann hat mit Fehling'scher Lösung titrirt. Seine Bestimmungen haben folgende Zahlen ergeben:

Thier.	Nahrung.	Zucker. In d. Ven. port.	In d. Ven. hepat. a.	b.
1. Hund	nüchtern seit zwei Tagen	0	0,764 %	0,074
2. do.	do.	do.	0,638	0,062
3. do.	do.	do.	0,804	0,078
4. do.	Fleisch	do.	0,814	0,079
5. do.	do.	do.	0,799	0,078
6. do.	do.	do.	0,946	0,092
7. do.	gekochte Kartoffeln	Spur nicht bestimmbar	0,981	0,095
8. do.	do.	do.	0,854	0,083

[1]) R. D. Thomson. On the digestion of vegetable albumen, fat and starch in Brewster ect. philosophical magazine 1845, vol. 26.

[2]) Comptes rend. Nonote sur la présence normale du sucre dans le sang T. 23 vom 27. Juli 1846.

[3]) Charakteristik der epidemischen Cholera.

[4]) Comp. rend. T. 49.

	Thier.	Nahrung.	Zucker.		
			In d. Ven. port.	In d. Ven. hepat.	
9.	Pferd	Kleie, Heu	0,055	0,893	0,087
10.	do.	do.	0,0052	0,635	0,062
11.	—			0,346	0,034
12.	—			0,211	0,02
13.	—			0,492	0,046

In der Columne a finden sich die Zahlen auf trocknes Lebervenenblut berechnet, wie sie Lehmanu selbst gegeben hat. Nimmt man au, dass 1000 Grms. Blut 902,9 Wasser uud 97,1 feste Bestaudtheile enthalten[1]), so ergeben sich die Zahlen der Columne b für den Zuckergehalt des feuchten Lebervenenblutes, für welches alle in dieser Arbeit gegebenen Zahlenwerthe bestimmt worden siud.

Lehmaun gibt nuu feruer au, man könne im arteriellen Blute bei Hunden und Kauinchen nur dann Zucker finden, wenu das Blut der Vena cava mehr als 0,03 % Z. enthalte, indem er aunimmt, dass sonst der ganze Zucker schon im Lungenkreislaufe zerstört werde; jenes finde stets statt uach der piqûre und nach der Injection grosser Meugen von Zucker in die Venen, respective den Magen oder auch bei Kaninchen, wenn sie grosse Mengen von Runkelrübeu oder Carotten gefressen hätteu.

Ein anderer Autor, vou dem uns Zuckerbestimmungeu vorliegen, ist Figuier[2]). Er enteiweisste mit Alcohol, verdampfte, löste in Wasser und bestimmte den Zuckergehalt mit der Titrirflüssigkeit von Barreswill.

Er fand bei einem Kaninchen
im Blute[3]) . . . . 0,57 %, in der Leber 1,0 %;
beim Ochsen im Blute[3]) . . 0,48;
beim Menschen im Blute[3]) . 0,58.

Bei einem seit zwei Tagen hungernden Hunde, welcher vorher acht Tage mit Fleisch gefüttert war und zwei Stunden vor der Operation $2\frac{1}{2}$ Pfund Ochsenfleisch bekam,

[1]) Lehmann, physiol. Chemie. Bd. 2, p. 131.

[2]) Comptes rend. T. 40.

[3]) Wo? ist nicht gesagt.

im Blute der Pfortader 0,248 %,
im Blut pris des vaisseaux situés au dessus du foie [1])
Spuren nicht bestimmbar.

Bei einem seit 12 Tagen mit rohem Ochsenfleisch gefütterten Hunde vier Stunden nach der Mahlzeit
im Blut der Pfortader 0,231,
im Blut pris des vaisseaux situés au dessus du foie 0,304 [2]).

Poggiale [3]) kommt zu den in der folgenden Tabelle zusammengestellten Resultaten. Die Experimente sind alle an Hunden gemacht.

Nahrung.	Zucker %			
	in d. Ven. port.	Ven. hep.	cava inf.	Arterielles Blut.
Ohne Vorbereitung durch Choloroform getödtet .	vac.	0,153	0,148	0,055 [4])
Butter und Fett . . .	0	0,146	0,13	vac.
Muskeln	0	0,149	0,128	vac.
Hunger	0	0,013	Spuren	vac.
do. seit 3 Tagen (chloroformirt)	0,025	0,049	0,042	0,023
do. seit 8 Tagen . .	0	0,022	0	0
Brod und fette Bouillon	0,322	0,327	0,103	0,052
do.	0,26	0,26	0	0,132
Gekochtes Fleisch . . .	0	0,34	0,083	0,032
do.	0	0,152	0	0
do.	0	0,154	0	0,060

Beiläufig bemerken wir, dass er auch den Zuckergehalt der Milch eines Hundes bestimmte, welcher nur mit Fleisch gefüttert

---

[1]) Bernard wirft Figuier die Ungenauigkeit dieser Ausdrucksweise vor. Jedenfalls hat Figuier nicht reines Lebervenenblut untersucht.

[2]) Es ist möglich, dass diese Zahlen auch Procente vom trockenen Blut bedeuten sollen, doch erscheint uns die Annahme wahrscheinlicher, der wir im Texte gefolgt sind.

[3]) Comptes rend. T. 40. Die Originalabhandlung habe ich leider nicht bekommen können und in diesem Auszuge ist die Methode der Bestimmung nicht angegeben.

[4]) Dreimal mit gleichem Resultat wiederholt.

wurde; in den ersten Tagen nach Beginn der Fleischnahrung nahm der Zucker ab, vom 6. Tage aber bis zum 21. blieb er constant zwischen 1,73 und 1,92 Grms. täglich.

Von Poggiale finden sich noch in einer Arbeit über den Einfluss der Alkalien auf den Zucker Blutbestimmungen. Da er in der Circulation einen wesentlichen Einfluss der Alkalien auf den Zucker nicht constatirte, so können diese Zahlen den früheren ohne weiteres verglichen werden.

Er fand bei drei Hunden, welche mehrere Tage nur Fleisch und doppelt kohlensaures Natron zu fressen bekommen hatten:

In der A. cruralis	0,048	0,027	0,035
— V. cav. inf.	0,103	0,096	0,103
— V. hepat	0,173	0,15	0,139
— Leber	2,029	2,115	vac.[1])

Bei drei Hunden, gefüttert mit Stärkemehl oder Zucker und doppelt kohlensaurem Natron:

In d. V. cav. inf.	0,198	0,153	vac.
— Ar. carotis	0,1	vac.	vac.

---

[1]) Anmerkung. Neuerdings sind im Laboratorium von Obolonsky und Laschkewitsch in Charkow Untersuchungen angestellt, (Lomikowsky. Ueber den Einfluss des doppelt kohlensauren Natrons auf den Organismus der Hunde, berliner klinische Wochenschrift 1873, Nr. 40) aus denen hervorgeht, dass der gewöhnliche postmortale Umsatz von Zucker in der Leber nicht stattfindet, wenn die Thiere vorher mit der Nahrung doppelt kohlensaures Natron erhalten hatten. Poggiale fand bei zwei Hunden, welche er ebenso gefüttert hatte, in der Leber über 22 °|₀. Jedenfalls stehen sich hier zwei Angaben direct entgegen. Lomikowsky's Resultat stimmt mit Pavy's Beobachtungen gut überein (Untersuchungen über Diabetes mellitus in Langenbeck's Uebersetzung pag. 51), welcher auch (Lancet, Dec. 1860) folgende Beobachtung berichtet. Wenn er die oberen Cervicalganglienen beim Hunde oder Kaninchen zerstörte, erhielt er wiederholt künstlichen Diabetes, aber die Operation hatte nie diesen Erfolg, wenn er vor dem Beginn derselben dem Thier 100 Grms. kohlensaures Natron injicirte. Die Injectionsversuche von Küntzel und von Külz sind mit zu verdünnten Lösungen angestellt worden und daraus wohl das gegentheilige Resultat erklärlich.

In d. Ar. crural	vac.	0,044	0,054
— Ven. hepatica	vac.	0,245	0,239

Im Urin des dritten Hundes fand sich 0,5 bis 0,7 % Zucker.

Leconte berechnet den Zuckergehalt aus der Kohlensäureproduction bei der Gährung; er findet:

	In der Pfortader	In der Ven. hepat.
1.	0	deutlich vorhanden, nicht bestimmt
2.	0	desgleichen
3.	0	0,1771
4.	0	0,1344
5.	0	0,4452

Diese Bestimmungen sind alle an Hunden ausgeführt, welche eine bis zwei Stunden vor der Operation Fleisch gefressen hatten.

Die Commission der Akademie, welche die Angaben von Bernard 1855 prüfte, fand mit Hülfe der Gährungsprobe im Pfortaderblute keinen, im Blute der Lebervenen sehr deutlich Zucker.[1])

Eine Menge von Zahlen giebt auch Chauveau: [2])

Pferd I.	A. carot.	0,08 : 100 Serum
12^h Hunger	Ven. jugul.	0,066
Pferd II.	A. carot.	0,072
48^h Hunger	Ven. jug.	0,068
Pferd III.	A. carot.	0,093
3 Tag Hunger	Ven. jug.	0,08
Pferd IV.	A. carot.	0,090
6 T. Hunger	V. jug.	0,069
Hund I.	A. carot.	0,053 : 100 Blut
24^h Hunger	Ven. jug.	0,033
H. II.	A. carot.	0,035
48^h H.	Ven. jug.	0,026
H. III.	A. carot.	0,051
3 Tag H.	Ven. jug.	0,033
H. IV.	A. car.	Zucker
6 T. H.	V. jug.	Zucker quantitativ nicht best.

---

[1]) Comptes rendus. Bd. 40, Nr. 25.
[2]) Comptes rendus. T. 42.

Pferd. Hunger seit 48h	V. jugul.	0,069 : 100 Serum
	V. saphen. int.	0,067
	V. d. Dünndarms	0,073
Hund in der Verdauung	V. jugul.	0,069 : 100 Blut
	Saphen ext.	0,059
	Cephalica	0,067
	Porta	0,64
Pferd in der Verdauung	Linkes Herz	0,075
	A. pulmon	0,070
Hund nüchtern	Linkes Herz	0,073
	A. pulm.	0,072

Poiseuille und Lefort[1]) fanden im arteriellen Blut 0,069 — 0,055 — 0,0137 und 0,073 % Zucker.

Becker giebt eine Reihe von Zuckerbestimmungen im Kaninchenblut. Dieselben sind durch die Gährung ausgeführt. Er giebt nicht an, dass er das Blut seiner Thiere unter physiologischen Verhältnissen untersucht hat, meist hat er vorher Zuckerlösung in den Magen injicirt. Es ist daher diese Tabelle den früheren nicht ohne Weiteres zu vergleichen.

Kaninchen.	In den Magen injicirt Rohzucker.	Getödtet nach d. Injection.	Zucker im Blut.	Zucker im Harn.
I. Sehr gross	52 Grm. in einer Stunde	1h 25′	1,228 %	vorhanden
II. do.	60 Grm. in vier Stunden	1h	0,411 %	viel
III. do.	45 Grm. in 1 ½ Stunden	1h	1,035 %	viel
IV. klein	Drei Tage mit Möhren gefüttert		0,336 %	kein
V. klein	lange mit Hafer . . .		0,148 %	do.
VI. klein	26h Hunger		0,97 %	do.

Schiff[2]) findet wie Bernard bei einem nur mit Fleisch gefütterten Hunde in der Pfortader keinen Zucker, in der Lebervene 0,16 %, bei einer Katze und drei Ratten dasselbe Verhältniss.

Bei Kaninchen und Meerschweinchen fand er stets etwas Zucker

---

[1]) Comp. rend. T. 46.

[2]) Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluss des Nervensystems etc. Würzburg 1859.

in der Pfortader, aber viel mehr in den Lebervenen. Dies stimmt mit Resultaten von Lehmann[1]) und Chauveau überein.

Tscherinoff, Virchow's Arch., Bd. 47, giebt an, dass bei gesunden Kaninchen der Zuckergehalt des Blutes 0,05 % im Herzen betrage, bei einem Thiere, welches er langsam durch Schläge auf den Kopf getödtet hatte, fand er 0,1 %; bei einem Thier, welches er eine Nacht über auf Eis setzte, so dass es erfror, ergab sich dagegen 0,3 % Zucker.

Tieffenbach's[2]) Bestimmungen sind deshalb für uns besonders werthvoll, weil sie zum grossen Theil an Kaninchen ausgeführt sind, ein Thier, welches die früheren Experimentatoren (mit Rücksicht auf ihre speciellen Gesichtspunkte) wenig beachtet hatten, und an welchem alle unsere Versuche angestellt sind. Er titrirte mit Fehling's Lösung:

Im Herzen	Pfortader	Carotis	Jugularis	Cava inf. 1 Zoll unterh. d. Niervene
0,049	0,0325	vac.	vac.	0,034
0,192	vac.	0,081	vac.	0,065
0,093	0,051	vac.	vac.	0,053
0,096	vac.	0,062	0,062	vac.
0,081	vac.	vac.	0,066	0,043
0,0817				
0,0783				
0,071				
0,073				
0,069				
0,075				0,032
0,292				0,16; stark strapazirtes Thier
0,26				0,05.

Der hohe Zuckergehalt im Herzblut dieses Thieres ist nicht erklärt.

Vergleichen wir diese grossen Mengen von Zahlen mit einander, so ergeben sich allerdings bedeutende Verschiedenheiten; es findet

---

[1]) V. S.

[2]) Ueber die Existenz der glycogenen Function der Leber-Inaugunal-Dissertation. Königsberg 1869.

sich von 0,5 bis hinunter zu 0,03 % ein Quantum, welches mit unseren jetzigen Mitteln eben noch genau besimmt werden kann.

Es zeigt sich aber alsbald eine sehr auffallende Uebereinstimmung in den Resultaten von Lehmann und Chauveau, welchen sich auch Tieffenbach (wenige Zahlen ausgenommen) anschliesst. Diese Autoren haben verhältnissmässig die meisten Bestimmungen ausgeführt und mit derselben Methode so übereinstimmende Resultate erzielt, dass beides, die Bestimmungen wie die Methode, Vertrauen erwecken. Wir haben uns daher auch in dieser folgenden Arbeit einer sehr ähnlichen bedient, wovon weiter unten.

Zum Schlusse dieser vergleichenden Uebersicht müssen wir noch bemerken, dass neuerdings Schiff erklärt, alle Untersucher vor ihm seien durch Fehlerquellen getäuscht worden und Zucker erscheine im Blute nur unter pathologischen Verhältnissen.

Es ist im höchsten Grade interessant, dass über einen so fundamentalen Punkt bisher die Autoren sich nicht einigen konnten.

Für unsere Zwecke wurde aber die Entscheidung des Streites zunächst gleichgültig, da wir fanden, dass der Zuckergehalt des Blutes unserer Thiere bei unserer Art zu experimentiren ein ungemein constanter sei und zwar in solchem Grade, dass wir darauf hin alsbald zu weiteren Experimenten schreiten konnten, welche uns zunächst wichtig waren.

Wenn wir nämlich ein Kaninchen einfach festbanden, die Carotis blosslegten und das Blut schnell untersuchten, so fanden wir stets in demselben 0,07 bis 0,11 % Zucker durch Titriren mit Fehling'scher Lösung.

Da wir auf die Constanz dieser Resultate unsere ganzen späteren Schlussfolgerungen bauen werden, so wollen wir dieselben hier in extenso mittheilen.

Es wurden stets Kaninchen genommen, welche vorher nach Belieben gefressen hatten. Dieselben wurden auf ein Brett festgebunden und die Ader (zuweilen das Herz) blossgelegt. Das Blut wurde direct in einem tarirten Glasschälchen aufgefangen und schnell gewogen. Es gelang bald, mit dem Augenmaasse das Blutquantum so zu schätzen, dass immer zwischen 3,5 und 4,5 Grms. erhalten

erhalten wurden, ein Umstand, welcher das Wägen sehr erleichterte. Die abgewogene Blutmenge wurde mit schwefelsaurem Natron gekocht, filtrirt, das Filter gut gewaschen und sogleich die Titrirung mit Fehling'scher Lösung vorgenommen. Diese wurde so ausgeführt, dass Fehling'sche Lösung genau nach der in Neubauer und Vogel gegebenen Vorschrift bereitet und vor jeder Bestimmung durch heftiges Kochen geprüft auf ihr fünffaches Volumen verdünnt wurde, so dass 1 Cc. dieser Lösung 0,01 Grm. Zucker entsprach; dieselbe wurde darauf in eine Bürette gefüllt und das stets wasserklare Blutfiltrat in einer Porcellanschaale gekocht. Während des Kochens wurden in möglichst kurzen Pausen 4 bis 6 Tropfen der Lösung hinzugefügt. Es fand sich dann stets ein Punkt, bei welchem die Flüssigkeit, welche bis dahin eine schöne klare gelbe Farbe angenommen hatte, etwas missfärbig blieb, man mochte kochen, so lange man wollte. Gleichzeitig ballten sich die feinen gelben Flöckchen in der Flüssigkeit zusammen und man konnte am Rande der Flüssigkeit einen schwach grauen Schimmer derselben erkennen. Es war dies ein sicheres Zeichen, dass die Titrirung beendet war, dies lehrten auch vergleichende Titrirungen von Harnzuckerlösung. Bei hinreichender Uebung kann man im unablässigen Kochen die Fehling'sche Lösung Tropfen für Tropfen zusetzen und bemerkt doch alsbald an der beginnenden Missfärbung der kochenden Flüssigkeit, wann es Zeit ist, aufzuhören.

Es fand sich gleich nach dem Aufbinden in der Carotis:

Nr. 1.	0,1
„ 2.	0,084
„ 3.	0,089
„ 4.	0,079
„ 5.	0,074
„ 6.	0,1
„ 7.	0,084
„ 8.	0,072

Folgende Zahlen fanden sich, wenn die Thiere vor der Blutentziehung durch besondere Manipulationen geängstigt und gequält worden waren.

Nr.		Im Herzen %.
9.	Piqûre 15′ vor der Blutentziehung	0,1
10.	do. 13′ do.	0,07
11.	do. missl. 4h do.	0,1
12.	Künstliche Respir.[1]) 10′ vor der Blutentziehung	0,09
13.	Curare u. künstl. Resp. 10′ do.	0,1
14.	do. 10′ do.	0,11
15.	do. 21′ do.	0,093
16.	do. 10′ do.	0,09
17.	do. einige′ do.	0,086
18.	Misslungene Einführung des Obturators . . .	0,13
19.	desgl. . . .	0,078
20.	Misslungene Piqûre; augenblicklicher Tod des Thieres	0,1
21.	15 Minuten nach ausgeführter Piqûre	0,1
22.	Misslungene Piqûre, augenblickl. Tod d. Thieres	0,096%

Nr.	In d. Carot. %.	
23.	0,135	Piqûre.
24.	0,1	
25.	0,12	
26.	0,1	
27.	0,1	

Wie wenig Einfluss das Handthieren der Kaninchen beim Aufbinden auf den Zuckergehalt des Blutes äusserte, ergiebt sich aus folgenden Zahlen Sobald die Thiere aufgebunden waren, wurde ihnen Blut aus der Carotis entzogen. Man liess sie nun in derselben Stellung mit Watte wohl zugedeckt und sie machten oft Stunden lang keine Bewegung. Andere freilich sträubten sich von Zeit zu Zeit heftig. Das Blut wurde von Stunde zu Stunde untersucht.

Beispiel: Nr. 28.	12h	0,09%	1h	0,1%	2h	0,085%	3h	0,115%
„ 29.	12h	0,1%	1h	0,1%	2h	0,12%	3h	0,12%
„ 30.	12h	0,75%	1h	0,97%	2h	0,11%	3h	0,125%

---

[1]) D. h. Einblasung von Luft mit dem Blasebalg.

In einer Reihe von Fällen, wo wir nicht hinreichend Blut aus der Carotis gewinnen konnten, war es uns wichtig, Blut aus dem Herzen entnehmen zu können. Wir klemmten die Vena cava adscendens oberhalb des Zwerchfells zur Vorsicht ab und erhielten bei unseren Thieren nie einen wesentlichen Unterschied an Zuckergehalt im Blute der Carotis und im Blute des Herzens. Es wurden Behufs der Vergleichung ca. 4 Grms. Blut aus der Carotis entnommen, dann schnell das Herz freigelegt, die Cava adscendens zugeklemmt und etwa ebenso viel Herzblut aufgefangen. Es fand sich:

	In dem Carotisblut.	Im Herzblut.
Nr. 31.	0,070	0,074
„ 32.	0,080	0,093
„ 33.	0,100	0,090

Da man beim Untersuchen des Herzblutes immer nur verhältnissmässig wenig aus der linken Kammer, das meiste aber aus der rechten erhält, so stimmen unsere Resultate mit Chauveau, welcher direct Blut aus dem rechten mit solchem aus dem linken Ventrikel verglichen hat. (V. S.)

Die Menge Zuckers, welche in der Lunge aus dem Blute verschwindet, wäre danach durchaus nicht so gross, wie Bernard es angenommen hat.

In einigen Versuchen wurde durch Druck auf den Unterleib und also auch auf die Leber einige Zeit künstliche Respiration im Gang erhalten. In diesen Fällen konnte auf eine zweifellose Weise eine auffallende Vermehrung des Zuckergehaltes nachgewiesen werden. An den Thieren war die Piqûre nach Bernard so unglücklich versucht worden, dass sie fast augenblicklich todt blieben.

Es fand sich im Herzblut:

Exp. Nr. 34.	0,19%
„ „ 35.	0,17%
„ „ 36.	0,2%

Aus diesen Zahlen ersieht man ebensowohl, dass bei einer gewissen Behandlung der Kaninchen der Zuckergehalt im Blute, wenigstens vom rechten Herzen bis zur Carotis, immer zwischen

0,07 und 0,11 schwankt, als auch, dass man, um bedeutende Unterschiede zu erhalten, jedenfalls zu aussergewöhnlichen Mitteln greifen muss. Man kann nicht ein Sinken des Zuckergehaltes dadurch erzielen, dass man die Thiere längerere Zeit ganz in Ruhe lässt, und um eine bedeutende Steigerung zu erhalten, bedarf es schon sehr roher Manipulationen, welche man leicht vermeiden kann.

Die grosse Zahl unserer Zuckerbestimmungen, im Verein mit dem Umstande, dass die gefundenen Zahlen so sehr mit einander übereinstimmen, ist gewiss überrraschend den Angaben gegenüber, nach welchen der Zucker überhaupt kein normaler Blutbestandtheil sein soll, denn es ist wohl anzunehmen, dass wir bei so vielen Experimenten grössere Schwankungen gefunden hätten, wenn der Zuckergehalt durch unbedeutende Eingriffe schon so beträchtlich alterirt würde, wie es manche Autoren darstellen. Wir finden die ganze Schwankung im Bereich von 0,04 Procent und da man dem Titrirverfahren selbst nur etwa eine Genauigkeit zutrauen darf, welche ein Schwanken der Bestimmungen um 0,02 gestattet, so spricht dies mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Zuckergehalt eine viel constantere Grösse im Blute ist, als man sich bisher vorstellte.

Es würde hiernach zunächst noch einer besonderen Discussion bedürfen, ob das, was wir durch Titriren bestimmt haben, wirklich Zucker war. Wir stützen uns dabei aber einfach auf das Urtheil aller früheren Forscher; weitere Untersuchungen über diesen Punkt haben wir nicht angestellt. Sollte Schiff in diesem Sinne den Zuckergehalt des Blutes bestreiten (was aus seinen Ausführungen nicht hervorgeht), so darf er nur statt Zucker in dieser ganzen Arbeit lesen: „Körper, welcher durch Titriren mit Fehling'scher Lösung im Blute bestimmt wird" und wir werden auf Grund unserer Experimente keinen Einwand dagegen machen können. Sieht man aber davon ab und giebt man zu, dass dasjenige, was wir im Blute mit Fehling'scher Lösung titrirt haben, wirklich Zucker war, so kann man immer noch bestreiten, dass der Zucker ein normaler Bestandtheil des Blutes ist, denn Kaninchen befinden sich offenbar schon nicht mehr unter normalen Verhältnissen, wenn sie in

einem Käfig gehalten, geschweige wenn sie auf ein Operationsbrett gebunden werden. Dieser Theil der Frage ist für uns zunächst nicht Gegenstand der Discussion, denn alle bisher angewandten Methoden sind gar nicht im Stande, diesen Streit definitiv zu entscheiden. Wir werden hierauf später noch zurückkommen müssen.

II.

Nachdem wir, wie im vorigen Abschnitte gezeigt, nachgewiesen hatten, dass unsere Kaninchen stets Zucker im Blute haben und dass dieser Zuckergehalt ein in ziemlich engen Grenzen schwankender ist — stellten wir uns die Frage: stammt dieser Zucker aus der Leber oder nicht?

Man hat die Herkunft des Zuckers aus der Leber für Frösche mehrfach bewiesen. Moleschott schnitt Fröschen die Leber aus, die Thiere überlebten zum Theil 14 Tage bis 3 Wochen und er fand nachher weder im Blut, noch in Muskeln, Magensaft oder Harn, Zucker.

Schiff fand eine Methode, durch Trennung des Halsmarkes bei Fröschen mit absoluter Sicherheit Diabetes hervorzurufen — bei entleberten Fröschen liess ihn diese Methode im Stich. Es würde viel zu weit führen, wollten wir hier über alles das, was von der glycogenen Function der Leber hin und her gestritten worden, referiren, wir hatten für unsere Zwecke offenbar an zwei Quellen zu denken, an die Leber und an den Darm. Wir untersuchten also zunächst, ob der Zucker im Blute unserer Kaninchen aus der Leber und aus dieser allein stamme und um diese Frage direct zu lösen, versuchten wir die Leber aus der Circulation auszuschalten.

Man hat dies bisher meist dadurch bewirkt, dass man die Porta unterband, so Kühne und Hallwachs[1]), Schiff[2]), Meissner und Shephard[3]).

---

[1]) Virchow's Archiv. [2]) Schweizerische Zeitschrift für Heilkunde.
[3]) Untersuchungen über die Entstehung der Hippussäure.

Wir versuchten eine ähnliche Methode und unterbanden einem Kaninchen zunächst die Arteria coeliaca und Mesaraica superior; dies geschah, um die Ansammlung von grossen Mengen Blut in den Darmgefässen möglichst zu verhindern, welche stattfinden musste, sobald die Porta geschlossen wurde[1]). Wir legten darauf eine Ligatur um die Porta und schnürten alle eintretenden Nerven und Gefässe ab, endlich präparirten wir die Vena cava zwischen der Leber und der rechten Niere frei und unterbanden sie ebenfalls.

Das Thier lebte 97 Minuten, die Prüfung des Herzblutes ergab 0,97 % Zucker.

Andere ebenso ausgeführte Experimente geben folgende Zahlen:

Nr.	Thier lebt Minuten	Zucker im Carotiden-Blut
38.	127	0,079
39.	86	0,093
40.	99	0,1
41.	124	0,08
42.	112	0,09

Es ergab sich aus diesen Experimenten mit Deutlichkeit, dass unsere Unterbindungen auf den Zuckergehalt des Blutes keinen nachweisbaren Einfluss ausübten.

Wir konnten uns aber nicht verhehlen, dass wir uns vor einem Einfluss der Leber nicht absolut sicher gestellt hatten. Mit jeder Inspiration konnte Zuckerreiches Blut aus der Leber in's rechte Herz aspirirt, mit jeder Exspiration konnte Zuckerärmeres Blut in die Leber hinabgedrängt werden und sich dort von neuem sättigen.

Die Leber war am Schluss unserer Versuche immer sehr anämisch,[2]) es war also sicher viel Blut aus der Leber in's Herz ge-

[1]) Es ist zwar durch neuere Versuche die Ansicht widerlegt worden, dass bei Unterbindung der Pfortader die Thiere sich in die Darmgefässe (Tappeiner) hinein verbluten könnten, aber es war uns ohne diese vorgängige Unterbindung oft nicht möglich, mehr als 1 bis 2 Grms. Blut aus dem Herzen zu gewinnen, namentlich bei den späteren Versuchen, wo die Cava infer. zwischen Leber und Herz geschlossen wurde.

[2]) Sie verlor dabei vollständig ihre charakteristische braune Farbe und wurde hell wachsgelb.

langt: konnte dies nicht den unveränderten Zuckergehalt des Carotidenblutes erklären?

Wir mussten, um diesen Zweifel zu beseitigen, jedenfalls auch das Lebervenenblut vom rechten Herzen abschliessen. Es ist uns dies auf verschiedene Weise gelungen, aber wir halten es für genügend, nur die beiden Methoden zu discutiren, welche wir als die am meisten practischen für unsere weiteren Versuche allein verwerthet haben, und auf welchen also unsere weitere Arbeit begründet ist.

Methode.

Als dasjenige Verfahren, die Leber vollständig aus der Blutcirculation auszuschalten, welches all unseren Ansprüchen vollkommen Genüge leistete, haben wir das Folgende gefunden.

Die Bauchhöhle eines Kaninchens wird durch einen ausgiebigen Schnitt 3—4″ lang vom processus xiphoides nach abwärts eröffnet, die Darmschlingen hervorgezogen, in ein erwärmtes Tuch eingeschlagen und nach rechts hinübergelegt, so dass neben der Wirbelsäule zwischen Leber und Niere die Aorta sichtbar wird.

Hält man nun durch einen leichten Fingerdruck die Leber gegen das Zwerchfell zurück, so gelingt es, schnell mit einem stumpfen Haken einen Ligaturfaden um die Aorta zu führen, dass immer der N. splanchnicus dabei mit eingeschnürt wird, ist natürlich, doch für diesen Fall bedeutungslos (cf. infr.).

Nachdem diese Ligatur geschlossen ist, werden die Gedärme nach links hinübergeschlagen, ein Faden um die Porta gelegt, ein anderer um die Cava adscendens, zwischen Leber und rechter Niere, und ein doppelter Faden um dasselbe Gefäss unterhalb der Einmündung der linken Nierenvene.

Zwischen den beiden Fäden, welche unterhalb der Einmüudung der linken Nierenvene um die V. cava gelegt sind, wird nun das hier abgebildete Instrumeut in die V. cava eingeführt, welches wir kurz den Obturator nennen wollen. Derselbe stellt eiue silberne Röhre dar, welche sich etwas unter dem Endknöpfchen a mit zwei Augen b, b seitlich öffnet. Am unteren Ende ist die Röhre durch



einen Hahn c verschliessbar und läuft in ein Endstück d aus, über welches mit Leichtigkeit ein Kautschukschlauch gezogen werden kann. Behufs Reinigung und Offenhaltung der Röhre steckt in derselben ein Mandrin, welcher in dem Knopfe c endigt. Das vordere Ende des Obturators wird mit der Gallenblase eines früher getödteten Kaninchens armirt und zum Befestigen derselben befindet sich dicht unter dem Endknöpfchen a eine Kerbe, in welche das eine Ende der am fundus durchbohrten Gallenblase eingebunden wird. Das andere Ende ist unterhalb der beiden Augen durch eine Ligatur geschlossen — hier bedarf es keiner besonderen Kerbe. Das so vorbereitete Instrument wird nun in der Cava nach oben vorgeschoben.

Wenn man die Einführung zwischen Leber und Niere machen will, so braucht man einen sehr guten Assistenten, weil sehr leicht Luft in's Herz gelangt. Viel räthlicher ist es daher vor der Einmündung der linken Nierenvene in die Cava einzuführen, wo die Gefahr des Lufteintritts kaum noch in Betracht kommt. Sobald der Obturator nun mit dem Ringe f den zwischen Leber und rechter Niere um die Cava geführten Faden passirt hat, werden die beiden Ligaturfäden um die Cava geschlossen. Die Entfernung des Ringes von der Spitze ist so bemessen, dass jetzt die Spitze oberhalb des Zwerchfells in der Thoraxhöhle liegt; bei sehr grossen Kaninchen muss diese Entfernung etwas weiter genommen werden, als dies in unserer Abbildung geschehen ist. Nach Einführung des Obturators wird der Mandrin entfernt und ein Kautschukschlauch über das Endstück d geschoben. Dasselbe steht mit einer Druckflasche in Verbindung, welche etwa 4′ höher als das Kaninchen steht und sobald eine Klemme eröffnet wird, welche den Kautschukschlauch bis dahin verschloss, comprimirt die 4′ hohe Wassersäule

die Luft in dem Obturator, dehnt die vorn aufgebundene Gallenblase aus und schliesst so das Blut aus der Leber vom Herzen ab.

Jetzt wird auch die Ligatur um die Porta geschlossen (d. h. alle eintretenden Gefässe und Nerven wurden immer en bloc unterbunden) und damit ist nun die Leber völlig aus der Blutcirculation ausgeschaltet.[1])

Diese Operation überlebten Kaninchen unter den besten Verhältnissen zwar höchstens 100 Minuten, aber eine solche Zeit genügte, wie der Erfolg bewies, für unsere Zwecke vollkommen. Es scheint nicht leicht, sie zu verlängern, da wir mit anderen Methoden bisher nicht mehr erreichen konnten, und doch stets an Sicherheit des Erfolges einbüssten.

So lag es nahe, die Einführung des Obturators von der vena jugularis aus zu versuchen. Dabei braucht man zwar nicht die Bauchhöhle zu eröffnen, aber es ergeben sich einige andere Schwierigkeiten. Man muss eine so grosse Blase über den Obturator binden, dass dieselbe den gesammten Bezirk der Vena cava verlegt, in welchen die Lebervenen hineinmünden, eine Gallenblase ist zu klein zu dem Behufe und wir versuchten es daher mit passenden Darmstücken, aber man ist so wenig im Stande, die Lage der Spitze des Obturators zu taxiren, dass man unverhältnissmässig grosse Blasen einbringen muss, um des Gelingens des Experimentes nur einigermassen sicher zu sein.

---

[1]) Anmerk. In einer Reihe von Experimenten, und zwar in den ersten, sind wir so verfahren, dass die Coeliaca und Mesaraica superior mit den sie begleitenden Geweben umschnürt und der Obturator zwischen Leber und Niere eingeführt wurde, sonst alles wie in der vorstehenden Beschreibung. Diese Methode wandte ich nach Bock's Tode gar nicht mehr an, weil sie ohne einen ganz sicheren Assistenten zu viel Thiere kostet. Ich werde diese als Methode I., die oben ausführlich geschilderte als Methode II. bezeichnen. Auf die letztere allein sind die weiteren Experimente begründet, aber der Vergleich beider Methoden ist interessant, wie sich in der Folge ergeben wird. Ich habe daher diese erste Methode nicht ganz fortgelassen, obgleich die Experimental-Kritik derselben nicht exact durchgeführt ist.

Die Vorüberführung eines so armirten Obturators beim Herzen und die Hindurchführung desselben durch das foramen quadrilaterum sind so schwierig, dass im Durchschnitt nur etwa auf 3 Experimente eines gelang, während wir bei der erst angegebenen Methode bald des Gelingens ganz sicher waren.

Auch lebten so operirte Thiere nie länger als die mit eröffneter Bauchhöhle.

Versuche, die Vena cava durch eine Ligatur oder Klemmpincette zwischen Leber und Zwerchfell zu schliessen, ergaben so unzureichende Resultate, dass wir bald davon abstanden. Es ist an und für sich ein schwieriges Unternehmen, die Cava von den Schenkeln des Zwerchfells, welchen sie hier aufliegt, zu isoliren; es ist dabei ebenso leicht ein Einreissen der Vene selbst als des Zwerchfalls zu fürchten und im ersteren Falle stirbt das Thier fast augenblicklich durch Lufteintritt in's Herz. Aber selbst abgesehen von diesen Schwierigkeiten, welche sich ja doch hätten überwinden lassen, musste ein solches Zerren und Handthieren an der Leber, wie es nöthig ist, um die Cava an der fraglichen Stelle überhaupt zu Gesicht zu bekommen, für unsere Arbeit principiell ganz unzulässig erscheinen, denn da wir erwarteten, durch diese Methode eine Abnahme des Zuckergehaltes im Blute zu erzielen, so mussten wir offenbar ein Operationsverfahren verwerfen, welches so entschieden geeignet ist, eben diesen Zuckergehalt schnell und beträchtlich zu erhöhen.

Den definitiven Ausschlag gab endlich die Bemerkung, dass bei aller Vorsicht Thiere, welchen auf diese Weise die Cava geschlossen war, sich um nichts besser befanden, als diejenigen, bei welchen ein Obturator in der Cava lag.

Eine vierte Art, die Leber vom Herzen abzuschliessen, gründet sich darauf, dass beim Kaninchen die Vena cava, wenn sie das Zwerchfell durchbrochen hat, in einer Länge von über einen Zoll frei in dem hintern Mediastimum liegt. Wenn man die rechte Pleurahöhle durch einen Schnitt eröffnet, so kann man die Vene mit Hülfe eines stumpfen Hakens der Wunde leicht so weit nähern, dass man sie durch eine Serre fine schliessen kann. Diese Methode ist deshalb

angenehm, weil zu ihrer Ausführung nicht wie zur Obturation zwei eingeübte Experimentatoren nöthig sind, sondern weil sie einer allein ausführen kann. Die Respiration wurde stets darauf durch Einblasen von Luft in die Trachen unterhalten. Das Herz schlägt unter diesen Verhältnissen eine für die Versuche ausreichende Zeit kräftig. Sobald die Herztöne nicht mehr deutlich auskultirt werden konnten, wurden diese Experimente abgebrochen und das Blut aus dem Herzen zur Untersuchung entnommen. Die Resultate dieser Versuche waren völlig denen identisch, in welchen die Cava anders verschlossen war und das Thier selbstthätig respirirt hatte. Da sich kein Vortheil ergab, wohl aber die Unbequemlichkeit des künstlichen Respirirens dazu kam, so wurden nur einige solche Experimente gemacht.

III.

Um die Wirkung der Leberausschaltung auf den Zuckergehalt des Blutes zu zeigen, werden wir grosse Mengen von Zahlen vorführen, welche alle dadurch gewonnen sind, dass wir das gemischte Herzblut mit schwefelsaurem Natron enteiweisst und dann sogleich mit Fehling'scher Lösung titrirt haben. Die Richtigkeit der Resultate hängt in einem hohen Grade von der Fxactheit der Titrirung ab und wir glauben die Exactheit so weit gebracht zu haben, dass die Fehler in unseren Bestimmungen nicht mehr als 0,02 % betragen können. In einem gewissen Grade wurde diese Sicherheit natürlich erst mit der Zeit erworben, aber da wir über eine sehr grosse Zahl von Experimenten zu verfügen hatten, so haben wir die ersten, an Zahl mehr als zwanzig, einfach fortlassen können, zumal bei denselben unsere Experimentir-Methode erst eingeübt und verbessert wurde. Die späteren Experimente sind zu den verschiedensten Zeiten angestellt worden, und mitten in den Diabetes-Versuchen, von denen später die Rede sein wird, sind wir öfter wieder zu unserem Grundversuch zurückgekehrt, oft um neu auftauchende Zweifel zu beseitigen oder möglicherweise von uns früher nicht beachtete Fehlerquellen aufzufinden. Dieser Grundversuch hat sich aber immer und immer wieder als zweifellos richtig herausgestellt.

Experimente nach Methode I., in welchen die A. coeliaca und mesaraica superior mit den anliegenden Lymphgefässen unterbunden wurden, darauf ein Faden um die Porta geführt, der Obturator dicht über den Nierenvenen in die Vena cava eingebracht und

durch Wasserdruck aufgeblasen, die Vena cava dicht über und unter der eröffneten Stelle zugebunden, endlich die Porta zugeschnürt wurde. Die Lage des Obturators ist stets nach dem Tode des Thieres controllirt und constatirt worden, dass aus der Leber kein Blut in das Herz gelangen konnte.[1])

Nr. des Experimentes.	Thier lebt nach vollendeter Operation Minuten.	Zucker im Herzblut %.
43.	2	0,13
44.	16	0,04 etwa
45.	16	0,04 genau!
46.	20	0,05 höchstens
47.	20	0,047
48.	25	0,035
49.	30	0,02 höchstens
50.	32	0,07 genau
51.	33	0,000
52.	41	0,01 höchstens
53.	44	0,000
54.	46	0,000
55.	50	0,000
56.	45	0,000
57.	7	0,05
58.	24	0,06 höchstens

Man sieht aus diesen Versuchen, wie ein rapides Abnehmen des Zuckergehaltes im Blute nach Ausschaltung der Leber stattfindet. Lebten die Thiere länger als 20 Minuten, so war der Zuckergehalt schon unter 0,05 % gesunken, lebten sie über 30 Minuten, so war es nur noch höchstens 0,02 %; betrug die Lebensdauer aber 44 Minuten und darüber, so war jede Spur von Zucker verschwunden. Man konnte zu der klaren enteiweissten Flüssigkeit nach Belieben Fehling'sche Lösung hinzufügen und in infinitum kochen, die Flüssig-

---

[1]) Dies konnte man auch daran erkennen, dass die Leber enorm hyperämisch wurde. Sie erhält nämlich trotz aller Abbindungen doch noch Blut von den Zwerchfellsvenen.

keit blieb vollständig klar und schön blau, wie sie es schon beim Hinzufügen der ersten Tropfen geworden war. Experiment Nr. 50 stimmt nicht ganz genau, bei dem complicirten Operationsverfahren kann jedoch einmal ein Fehler unerkannt bleiben. Wir stützen daher unsere Schlüsse namentlich auch durch die Zahl der Experimente.

Experimente nach Methode II., in welchen die Aorta mit den beiden Nervi splanchnici zusammen dicht vor dem Abgang der A. coeliaca umschnürt wurde, darauf ein Faden um die Porta geführt, der Obturator dicht unter den Nierenvenen in die Vena cava eingebracht, und durch Wasserdruck aufgeblasen, die Vena cava dicht über und unter der eröffneten Stelle ausserdem noch zwischen Leber und Niere zugebunden, endlich die Porta zugeschnürt wurde. Die Lage des Obturators ist stets nach dem Tode des Thieres controllirt und constatirt worden, dass aus der Leber kein Blut in das Herz gelangen konnte.

Wir führen hier aus vielen nur drei absolut sichere Experimente an, welche uns auf den rechten Weg leiteten:

Nr.	lebt	Zucker im Herzblut
59.	75′	0,11
60.	90′	0,069

Hier war offenbar ein wesentlich anderes Verhalten des Blutes eingetreten, die Zuckerquelle war nicht so sicher verstopft, wie in Methode I., wenn sie überhaupt verstopft war. Wir dachten nun zuerst daran, ob die Abschnürung der beiden linken Nervi splanchnici daran Schuld sein könnte und schonten dieselben sorgfältig in dem sonst ganz ebenso angestellten Experimente 61, wo das Thier nach 75′ getödtet wurde und wieder 0,1 % Zucker im Blute hatte.

Hiernach war nur noch die Möglichkeit zu discutiren, ob bei der Unterbindung der A. coeliaca und mesaraica superior in Methode I. die begleitenden Lymphgefässe mit verschlossen worden waren und ob wir dasselbe Resultat erzielen konnten, wenn wir mit der Aorta den ductus thoracicus verschlossen. Dies gelingt leicht und sicher, wenn man mit der Aorta die nächstliegende Muskulatur fasst und einschnürt. Die so modificirte Methode II. ergab nun die folgenden Resultate:

Nr.	Thier lebt	Zucker im Herzblut
62.	35′	0,055
63.	43′	0,06
64.	57′	0,02
65.	62′	0,03
66.	64′	0,028
67.	67′	Spur nicht bestimmbar
68.	79′	0,000
69.	80′	do.
70.	81′	do.
71.	82′	do.
72.	88′	do.
73.	90′	do.
74.	95′	do.

Wir hatten also offenbar in der Methode I. das unabsichtlich beobachtet, was wir in der zweiten erst als wesentlich und bedeutsam erkannten: man kann ohne die Verschliessung der Lymphgefässe des Darmes das Blut der Kaninchen nicht sicher zuckerfrei erhalten.

Nachdem wir so die Wichtigkeit des Darmes für den Zuckergehalt des Blutes kennen gelernt hatten, konnte man daran denken, ob die alten Indeen von Colin und Figuier von der glycogénie intestinale nicht richtig seien. Einige Experimente jedoch, welche wir ganz so wie Methode II. ausführten, mit Unterbindung des ductus thoracicus, aber ohne Einführung des Obturators, überzeugten uns, dass wir ohne diesen das Blut auch nicht zuckerfrei erhalten konnten.

Nr.	lebt	Zucker im Herzblut
75.	65′	0,06 %
76.	70′	0,074 %
77.	85′	0,054 %

Mit Rücksicht auf alle diese Experimente sind wir nun im Stande, folgende **Resultate** als sicher hinzustellen:

1. Wenn man die Leber aus der Circulation völlig ausschaltet, dazu die Ar. cocliaca und mesaraica mit den anliegenden Lymphgefässen unterbindet, so wird das Blut in 45′ zuckerfrei.

2. Wenn man die Leber aus der Circulation ausschaltet und die Aorta vor Abgang der Coeliaca so wie den ductus thoracicus, eben da unterbindet, so wird das Blut in 80′ zuckerfrei.

Die im Anfange des zweiten Abschnittes gestellte Frage, woher stammt der Zucker im Blute unserer Kaninchen, kann also endgültig dahin beantwortet werden, dass derselbe aus zwei Quellen stammt, erstens aus der Leber und zweitens aus der Lymphe des Darmtractus.

In einer sehr evidenten Weise haben diese Versuche auch gezeigt, dass es für die Beurtheilung des Lebereinflusses auf das circulirende Blut nie genügen kann, wenn man versucht, denselben einfach durch Pfortaderunterbindung zu beseitigen. Wir haben im Gegentheil mehrfach Gelegenheit gehabt, Experimente zu sehen, bei welchen der Verschluss der Vena cava zwischen Leber und Herz ein fast vollständiger war, so zum Beispiel, dass nur eine Lebervene noch neben dem verschliessenden Apparate frei ihr Blut in's Herz schicken konnte, oder so, dass die abklemmende Pincette nur die Hälfte oder zwei Drittheile der Cava zusammendrückte. In allen diesen Fällen war der Zuckergehalt eben so gross oder nur wenig geringer als wir ihn normal bei unseren Kaninchen stets gefunden haben. Wir glauben diese Betrachtung um so mehr betonen zu müssen, als sie nicht nur für unsere Versuche, sondern für alle Experimente, welche auf das Studium der Leberfunktion gerichtet sind, in Betracht gezogen werden müssen.

Es ist hier auch am Orte, darauf aufmerksam zu machen, wie sehr, wenigstens scheinbar, die Lebensdauer des Thieres von dem Zuckergehalt des Blutes abhängig ist. Alle Thiere überlebten das Verschwinden desselben nur sehr kurze Zeit. Ja, wenn bei unseren Versuchen ein Thier einmal auffallend lange lebte, so zeigte sich meist, dass die Operation irgendwie nicht vollständig ausgeführt war. Dies zeigte sich in mehreren Fällen sehr auffallend, in welchen der Obturator in der Vena cava nicht vollständig durch den Wasserdruck aufgeblasen war, oder wenn er, wie es einige Male geschah, so lag, dass eine Vene aus der Leber noch an ihm vorbei frei mit dem Herzen communiciren konnte. Ebenso kam es nach der Eröffnung

der Pleurahöhle mehrmals vor, dass die Klemme die Cava adscendens gar nicht, oder nicht vollkommen verschloss, hier waren die Thiere trotz der eingreifenden Operation munter und lebten auffallend länger als in den Fällen, in welchen der Verschluss vollkommen gelungen war.

Am Bedeutsamsten kommt aber dasselbe Moment in den Fällen zur Geltung, in welchen die Aorta unterbunden worden und die Cava völlig abgeschlossen war — hier bedingte der Verschluss der Cava nicht so schnell den Tod wie in denjenigen Versuchen, in welchen die Ligatur um Coeliaca und Mesaraica superior gelegt worden war — man kommt fast in Versuchung, zu sagen: weil dabei der Zucker nicht so schnell aus dem Blute verschwand.

Jedenfalls ist das berührte Verhältniss, so wenig es bis jetzt aufgeklärt werden kann, von grossem Interesse.

Was nun die Deutung des Grundexperimentes anlangt, so haben wir zunächst die Ansicht abzuweisen, dass das Verschwinden des Zuckers eine Folge des tiefen operativen Eingriffes überhaupt sein könne. Wir haben im Gegentheil sehr oft Gelegenheit gehabt, zu beobachten, dass bei genau derselben Operation, wenn wir nur einen kleinen Fehler begingen, wenn wir dem Lebervenenblute nur einen minimalen Weg nach dem Herzen offen gelassen hatten, der Zucker im Blute unverändert blieb. Wir haben nach Operationen wie die beiderseitige Durchschneidung der Splanchnici und die Abbindung sämmtlicher Nierengefässe niemals das Blut zuckerfrei gefunden.

Es ist jedenfalls das Nächstliegende und Einfachste — und wir werden auch einfach auf diesem Standpunkte stehen bleiben — wenn man annimmt, der Zucker verschwinde deshalb aus dem Blute, weil aus der Leber und der Nahrung kein neuer Zucker mehr in's Blut gelangen könne und der darin vorhandene im Wege des Stoffwechsels zu Grunde gehe. Aber man kann sich doch nicht verhehlen. dass der tiefe Eingriff, welcher mit der Ausschaltung eines derartigen Organs aus der Circulation nothwendig verbunden sein muss, den Stoffwechsel auf eine uns noch ganz unbekannte Weise alteriren kann. So kommt es, dass uns die Sicherheit,

mit welcher wir unsere Schlüsse ziehen und dieselben verwerthen werden, nicht ganz allein auf den vorgeführten Experimenten zu beruhen scheint. Wir halten es vielmehr auch für nothwendig, unsere Resultate mit allen zuverlässigen bisher bekannten Forschungen über denselben Gegenstand zu vergleichen.

IV.

Um uns vor Missdeutungen zu wahren, sprechen wir hier sogleich aus, dass wir durch die beigebrachten Versuche die glycogene Function der Leber als eine normale Thätigkeit dieser Drüse nicht für bewiesen erachten. Es liegt ja nichts näher, als daran zu denken, dass die grossen Unterbindungen Verhältnisse setzen, durch welche abnormer Weise das Glycogen der Leber in Zucker übergeführt wird. Mag dies schon in den Leberzellen oder erst in der Blutbahn geschehen, jedenfalls kann so der Zucker abnormer Weise in's Blut gelangen. Es giebt bis jetzt überhaupt keine Methode des Experimentirens, welche geeignet ist, diese Frage in der Weise zu entscheiden, dass der Widerspruch der einen oder der andern Partei ganz verstummen müsste. Wahrscheinlich ist uns geworden, dass man durch Experimente an Fleischfressern hierin weiter kommen kann, als es uns an Kaninchen gelungen ist.

Jedoch haben uns die gewonnenen Resultate zu Anschauungen geführt, mit deren Hülfe wir es auch jetzt schon versuchen dürfen, die Schlüsse einiger früherer Experimentatoren wenigstens etwas zu modificiren.

Nachdem Bernard den Zucker in der Leber der verschiedensten Thiere gefunden hatte, wurde diese Entdeckung alsbald von einer sehr grossen Zahl von Autoren bestätigt. Frerichs,[1]) van den

---

[1]) Artikel „Verdauung" in Wagner's Handwörterbuch.

Broeck,[1]) Baumert,[2]) Kunde,[3]) Gibb,[4]) sind hier noch als die ersten neben jenen Autoren zu erwähnen, welche auch vom Blutzucker gehandelt haben. Valentin fand sogar den Zucker in der Leber der Murmelthiere, nachdem sie fünf und sechs Monate geschlafen hatten [5])

Der Erste, welcher Bernard gegenüber die glycogene Function der Leber bestritt, war Pavy. Prüft man seine Angaben genauer, so zeigt sich allerdings, dass er gar nicht mit derjenigen Bestimmtheit jede Spur von Zucker in seinen Experimenten vermisst hat, wie es für ganz bündige Schlüsse nöthig wäre. Beim Vergleichen des Pfortaderblutes mit dem des rechten Herzens findet er nur keinen so absoluten Unterschied, wie ihn Bernard früher angegeben hat, er weist Zucker an beiden Orten nach.

Dem entsprechend lautet auch sein Resumé:[6]) „Das Blut enthält unter normalen Umständen nur mehr oder weniger deutliche Spuren von Zucker" und später[7]): „ich denke mir, unter normalen Verhältnissen geht der Kreislauf in der Leber vor sich, ohne die in den Leberzellen enthaltene amyloide Substanz weiter zu stören, als dass eben eine Spur derselben in die Blutgefässe übergeht, aus welcher sich die Spur von Zucker erklären lässt, die man beständig in den verschiedenen Theilen des Gefässsystems antrifft". In Wahrheit liegt hier gar nicht der Schwerpunkt der Frage. Das was die Pavy'sche Anschauung so fundamental von der Bernard's abweichen lässt, ist der Umstand, dass er glaubt, der Zucker bleibe im Blute unverändert. Er sagt:[8])

---

[1]) Nederlandsch Lancet, p. 108—110. 1850.

[2]) Erdmann's Journal Bd. 54, p. 359.

[3]) De hepatis ranarum exstirpatione Diss. Berol. 1850.

[4]) Experiments on the liver of birds in relation to the presence of Sugar. Virginia Med. Gaz. 1852. Nach Milne Edwards citirt, welcher noch ohne nähere Angabe A. Mitchell nennt.

[5]) Moleschotts Untersnchungen zur Naturlehre 1857, Journ. III., p. 220.

[6]) Langenbeck's Uebersetzung, pag. 60.

[7]) Pag. 65.

[8]) Pag. 66.

„Es mag erwähnt werden, dass der Umstand nicht übersehen worden ist, dass wenn auch die im Blute der rechten Herzhälfte gefundene Zuckermenge äusserst gering ist, doch wenn man annimmt, dass diese geringe Menge eben sämmtlich von der Leber ausgetreten wäre, die Quantität Zucker, welche im Verlauf von 12 oder 24 Stunden in den Kreislauf übergehen würde, einen beachtenswerthen Posten bilden würde. Etwas der Art findet indess nicht statt. Der Zucker, gering an Menge, wie er sich im Blute des rechten Ventrikels findet, ist nicht eben von der Leber in den Kreislauf eingeführt. Man muss sich erinnern, dass das Blut, das durch die Venen des grossen Kreislaufes zum Herzen fliesst, zuckerhaltig ist und soweit ich aus der Reaction unserer Proben abnehmen kann, etwa in demselben Grade als das Herzblut selbst. Danach circulirt der Zucker, wenn er einmal in den Kreislauf übergetreten ist, immer wieder von Neuem — ect.“

Dies ist nun aber entschieden falsch, der Zucker circulirt nicht immer wieder von neuem, sondern er verschwindet auf eine durchaus gesetzmässige Weise aus dem Blute.[1]) Da in unseren Experimenten, bei Unterbindung ebenso der Aorta wie der Coeliaca und Mesaraica superior, niemals mehr Urinsecretion stattfand, so ist anzunehmen, dass er nicht als Excret vom Blute ausgeschieden wurde, sondern dass er im Stoffwechsel der Gewebe seine weitere Verwendung gefunden hat. Weiter ergiebt nun auch unser Experiment, dass das geringe Quantum Zucker, welches Pavy selbst im Blute findet, nicht eine bedeutungslose minimale Menge ist, denn wenn auch bei einem Blutumlauf sehr wenig verloren geht, so summirt sich dies im Laufe von Stunden und Tagen doch enorm.

Darum ist Pavy's Deduction gegen die glycogene Function der Leber in seinem Sinne gar nicht mehr haltbar, im Gegentheil, die

---

[1]) Dass hier die Hauptschwäche der Lehre Pavy's liegt, hat schon Tieffenbach (l. c.) erkannt, unser Obturationsexperiment bestätigt seine Resultate nur auf eine evidente Weise. Diese Arbeit verdient mehr Beachtung, als man jetzt gewohnt ist, Dissertationen zu schenken.

Resultate dieses so bewährten und zuverlässigen Forschers würden sich alsbald in die besten Stützen der Lehre von der Zucker bereitenden Leberthätigkeit verwandeln, wenn nicht ein zweites Moment hinzukäme, ein Moment, welches Pavy kaum beachtet hat, nämlich der Zuckergehalt des Chylus. — Hier ist der Punkt, wo nur Versuche mit Leberausschaltung nach absolut zuckerfreier Fleischnahrung weiteren Aufschluss geben können. Behalten Thiere, welche mit solcher Nahrung gefüttert worden sind, den Zucker im Blute, so muss ein Organ da sein, welches aus Eiweiss oder Fett Zucker machen kann und dann wird die Ausschaltung der Leber entscheiden, ob sie das gesuchte Organ ist, ob nicht. Die Kostspieligkeit unserer Versuche hat uns verhindert, denselben eine noch weitere Ausdehnung zu geben und wir haben deshalb nicht mit Hunden experimentirt, aber ein definitives Urtheil muss hier erreicht werden, es ist dies nur eine Frage der Zeit und des Geldes. —

Pavy's Auffassung wurde bestätigt durch Marcet,[1]) ganz besonders aber durch Tscherinoff,[2]) welcher völlig auf Pavy's Schultern steht. Schon Bernard zeigte, dass der Zucker der Nahrung in der Leber wahrscheinlich zu Glycogen werde, Pavy suchte dasselbe zu beweisen und ebenso hat sich Tscherinoff mit dieser Frage beschäftigt. Dennoch kann diese Thatsache sich zur Zeit nicht einer ungetheilten Anerkennung rühmen; sie ist zwar auch noch durch andere Experimente wahrscheinlich gemacht,[3]) aber die Versuche von Sig-

---

[1]) Bei Pavy on assimilation of sugar by the liver Med. times and gazette 1865, p. 380.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 47. Diese Darstellnng ist als die definitive zu betrachten. Centralblatt 1867 die voläufige Mittheilung derselben.

[3]) Schöpfer, Beiträge zur Kenntniss der Glycogenbildung in der Leber. Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. I. Dock. Ueber Glycogenbildung in der Leber ect. Pflügers Archiv. Lehmann. Het Arsenigzuur als Geneesmiddel by Diabetes Dissert. Tscherinoff in seiner Arbeit: „über die Abhängigkeit des Glycogengehaltes der Leber von der Ernährung", Wiener Sitzungsberichte, Bd. 51, drückt sich vorsichtiger aus, als in seinen späteren Mittheilungen.

mund Weiss[1]) machen darauf aufmerksam, dass eine andere Deutung, als die welche Tscherinoff bevorzugt, gegründeten Anspruch auf eingehende Prüfung erhebt.

Mag aber Tscherinoff oder Weiss Recht haben,[2]) auch im ersten Falle ist damit kein Grund gegeben, die glycogene Function der Leber zu beseitigen; denn wenn man es selbst eine unglaubliche Einrichtung nennen möchte, dass die Leber gleichzeitig Zucker zerstören und Zucker bilden kann, so ist dies doch zur Zeit nicht mehr als ein wissenschaftliches Raisonnement in Betracht zu ziehen.

Mac Donnell[3]) stützt ebenfalls die Angaben Pavy's nicht durch neue und gewichtige Gründe, im Gegentheil sagt er an einer Stelle (welche wir citiren, weil sie geeignet ist, uns in unserer Auffassung zu bestärken): in experimenting on the tissue of the liver of warm blooded animals immediately after death by pithing,[4]) no matter what rapidity, precision and care are exercised, it is not possible to obtain results which enable one to state that absolutely no sugar is present. Ueberraschend ist, dass M'Donnell dem Erfrierungsexperiment einen so grossen Werth beilegt, er führt aus, dass er beim Igel wie beim Frosch, wenn er die Thiere sehr langsam abkühlte, bis sie endlich erfroren, keine Spur Zucker in der Leber fand. Es ist leicht möglich, dass ein sehr träger Stoffwechsel noch besteht bei einer Temperatur, in welcher Glycogen nicht mehr in Zucker übergehen kann, es muss dann offenbar der Zucker aus dem Blut wie aus der Leber verschwinden, während kein neuer mehr gebildet wird und das Resultat des Experimentes ist damit eben so gut erklärt, wie mit der Annahme von M'Donnell, dass sich kein

---

[1]) Ueber die Quelle des Leberglycogens, Bd. 67 der Sitzungsberichte der Wiener Akademie.

[2]) Jede Möglichkeit des Ueberganges von Glycerin in Glycogen ist eben doch nicht zu läugnen. Ja, wenn selbst Weiss für Glycerin Recht hat' so kann Tscherinoff noch für Stärke und Zucker Recht haben.

[3]) Observations on the function of the liver Dublin 1865.

[4]) Diese Manipulation dürfte allerdings wohl nie ohne Sträuben und wenn auch nur momentane Krämpfe zum Tode führen.

Zucker bilde, weil die Thiere gleichsam sehr allmählig, ohne Agone sterben.

Dieses Experiment ist also durchaus nicht eindeutig und kann daher in dieser Gestalt nicht die Stütze irgend einer Theorie abgeben.

Ritter[1]) giebt nach Meissner eine Methode an, bei gesunden Thieren die Leber stets absolut frei von Zucker zu finden. (Dieselbe beruht nur darauf, dass er mit grosser Geschwindigkeit sehr kleine Leberstückchen aus dem lebenden Thier in kochendes Wasser bringt.) Dabei greift er aber den Zuckergehalt des Blutes nicht an, glaubt vielmehr, derselbe sei durch den Zuckergehalt der Muskeln bedingt. Nach Allem, was wir von dem Glycogen- und Zuckergehalt der Muskeln jetzt wissen, könnte diese Hypothese nicht verworfen werden, wenn nicht der Zucker in einer so präcisen Weise bei unserem Experiment verschwände.[2])

Im Gegentheil spricht dasselbe ganz entschieden in dem Sinne, dass der Muskelzucker im Muskel selbst verbraucht wird, sei es, dass er direct verbrannt, sei es, dass er als Glycogen aufgespeichert wird, um verwerthbar zu sein, wenn plötzlich grössere Anforderungen an die Leistungen des Muskels gestellt werden. Wir können nicht anders, als annehmen, dass der Zucker aus dem Blute in den Muskel übergehe und nicht umgekehrt.[3])

Eulenburg[4]) giebt darauf an, dass er bei Leberextracten, genau nach Ritter's Vorschrift bereitet, mit Städeler's Flüssigkeit[5]) stets eine Reduction des Kupferoxydes zu Oxydul erhalte. Dagegen beschreibt er eine andere Methode, bei welcher er die Leber absolut zuckerfrei fand.

---

[1]) Henle und Pfeuffers Zeitschrift für rationelle Medicin, Bd. 24. Vergleich auch Meissner im Jahresbericht für 1862, dieselbe Zeitschr. Bd. 19.

[2]) In der Arbeit von Genersich aus Ludwig's Laboratorium 1870, p. 75, finden sich eine Reihe von Versuchen, welche auch in unserem Sinne sprechen.

[3]) Eine umfassende kritische Darstellung im Sinne Pavy's und Meissner's giebt Zimmer, deutsche Klinik 1867.

[4]) Berliner Klinische Wochenschrift 1867, p. 420.

[5]) In Liebig und Kopp, Jahresbericht 1854, p. 747.

Von dieser zweiten Methode kann aber nicht behauptet werden, dass sie besser sei, als die Meissner's, welche Ritter anwandte.

Dem horizontal ausgestreckt gehaltenen Thiere wurde durch einen queren Schnitt dicht unter dem processus xiphoides die Bauchhöhle eröffnet; von der sogleich vorliegenden Leber ein Stück abgerissen und eiligst in einer grösseren Reibschaale mit Glaspulver und Weingeist kräftig zerrieben. Der weingeistige Auszug wird in ein Glas gespühlt, kurze Zeit bei gelinder Wärme digerirt und filtrirt, der Weingeist dann verdunstet, der Rückstand mit nicht zu viel Wasser aufgenommen, mit eben so viel Bleiessig als zur Fällung nöthig tropfenweise versetzt, filtrirt, das Filtrat mit Natron tropfenweise versetzt, bis die anfangs entstehende Trübung wieder verschwindet, so dass das etwa überschüssige Blei in Lösung bleibt ect. Nach solcher Behandlung erhielt man in der Leber von sechs gesunden Kaninchen keine Spur Zucker.

Es ist nicht anzunehmen, dass Alkohol schneller fermentwidrig wirken kann, als kochendes Wasser und später kann durch die Fällung mit Bleiessig leicht die Spur Zucker mit niedergerissen worden sein, um welche es sich handelte.

Da also Eulenburg nach Ritter's Methode Zucker fand, so widerlegte er damit zunächst Ritter. Diese Widerlegung wird nur scheinbar dadurch aufgehoben, dass er eine neue Methode giebt, mit welcher er Ritter's Resultate erhält — denn die neue Methode ist nicht sicherer als Ritter's Verfahren, vielmehr unsicherer.[1])

Wenn wir also hier schon sehen, dass Diejenigen, welche für Pavy eingetreten sind, dies auf Grund von theilweise sogar sich widersprechenden Untersuchungsergebnissen thun, so tritt dies in einer besonders auffallenden Weise bei Schiff hervor.

Obgleich er scheinbar die Angaben von Pavy nur bestätigt, ist er doch weit über dieselben hinausgegangen. Er sagt: jede Spur

[1]) Dies bemerkt schon Meissner in Henle und Pfeuffers Zeitschrift, Bd. 32, pag. 321. Da er aber gleichzeitig bezweifelt, dass Eulenburg bei der Anwendung von Ritter's Verfahren fehlerfrei gearbeitet habe, so folgert er aus dieser Arbeit eine Bestätigung seiner (und Ritter's) Ansicht.

von Zucker in der Leber sei schon ein beginnender Diabetes,[1] aber weil diese sich schon bei so geringen Veranlassungen einstellt, fügt er hinzu, dass der Diabetes nur in der Verstärkung eines Zustandes (nämlich des état diabétique du foie) bestehe, welcher, obgleich er niemals normal sei, doch sich in seinen ersten Anfängen mit der vollständigen Gesundheit des Thieres vertrage.[2])

Im ersten Abschnitt seiner „Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber etc.“ bestätigt Schiff die Angaben von Bernard und Lehmann über Unterschied im Zuckergehalt zwischen Pfortader- und Lebervenenblut rückhaltslos. Er giebt sogar an, dass er bei Kaninchen, wenn sie selbst 24 Stunden gehungert hatten, das Pfortaderblut nicht absolut frei von Zucker fand[3]) — und jetzt geht er plötzlich so sehr in's Extrem über, dass er weder in der Leber noch im Blute normal Zucker findet.

Dabei hat Schiff diese seine frühere Ansicht aufgegeben, obwohl er das Unzureichende der Experimente Pavy's wohl durchschaut.[4])

---

[1]) Nouvelles recherches sur la Glycogénie animale, Journal de l'anatomie, de la physiologie ect. III. 1866. Dans le foie nous avons trouvé par la présence du sucre qui se montrait alors clairement et par des signes non équivoques une différence absolue de l'état normal, dans lequel, comme nous l'avons montré, le foie contient pas de trace de sucre.

[2]) Ebenda Le diabète n'a que des caractères relatifs et quantitatifs. il ne consiste que dans une exagération d'un état qui, quoiqu'il ne soit jamais normal n'est dans ses premières traces pas incompatible avec la santé parfaite de l'animal.

[3]) Dass dies unzweifelhaft richtig ist, haben wir häufig beobachtet. In den ersten Veröffentlichungen Bernard's wird oft vom absoluten Fehlen des Zuckers in der Pfortader des Hundes geredet. Wir haben nur Erfahrungen über das Kaninchen. Jedenfalls widersprechen diese Beobachtungen den Angaben und Anschauungen Bernard's nicht.

[4]) Der betreffende Passus lautet: I risultati da lui (Pavy) annunziati non erano espressi in un modo assoluto perchè se egli nelle sue conclusione negava assolutamente la presenza dello zucchero nel fegato vivo, nel rapporto degli sperimenti lasciava sempre travedere che tutti i methodi da lui adoperati non potevano impedire con sicurezza l'apparizione almeno di una traccia di zucchero. Sulla Glicogenia animale pag. 8.

Er ist hauptsächlich durch die genaue Berüeksiehtigung der Angaben von Meissner und durch eine Reihe von Experimenten, welche er selbst gemacht hat (19 davon eitirt er genauer), bewogen worden, seine früheren Ansichten aufzugeben.

Wenn Schiff solche absolute Resultate hat, so muss er unter Bedingungen arbeiten, welehe wir nicht genau kennen, andernfalls musste es gelingen, dieselben Resultate zu erzielen. Wir können aber Kühne als Autorität dafür anführen, dass trotz Pavy, Meissner und Sehiff die Ergebnisse aueh in geübten Händen zuweilen entgegengesetzte sind. Wir glauben aber nieht dieser Saehe zu nützen, wenn wir jetzt auch in extenso Diejenigen vorführen, welehe sich in neuerer Zeit gegen Pavy erklärt haben, das hiesse nur einfach Resultat gegen Resultat stellen und Niemand würde davon überzeugt werden.[1]) So lange dies in Frage stehende Experiment von Schiff nieht mit constantem Resultat von jedem geschickten Experimentator ausgeführt werden kann, ist es nicht zu weiteren Schlussfolgerungen verwendbar.

Wenn wir demnaeh am Sehlusse dieser prüfenden Uebersieht noch einmal zurüekblicken, so sehen wir, dass alle Einwände gegen die glyeogene Funetion, so sehr sie in einzelnen Punkten zur Bereicherung unserer physiologisehen Kenntnisse beigetragen haben, doeh nicht von der Art sind, dass die Frage zur Zeit als abgethan betraehtet werden könnte. (Sehiff's Resultate würden allerdings entscheidend sein, wenn es möglieh wäre, dieselben in ihrem ganzen Umfange zu aeceptiren.) Mag also die alte Lehre Bernard's einzelne Modificationen nöthig haben, jedenfalls treffen diese so wenig die Hauptsache, dass wir uns dahin resolviren müssen: sie besteht noeh immer zu Reeht und darf eben so gut zur Basis für unsere Vorstellungen vom Wesen des Diabetes mellitus gemaeht werden, wie irgend eine der neueren Ansichten, welche über das Er-

---

[1]) Die Werthlosigkeit solcher Bemühungen hebt auch Kühne hervor, auf dessen Darstellung im Lehrbuch der physiologischen Chemie wir besonders verweisen müssen.

scheinen und Verschwinden des Zuckers im Blute aufgestellt worden sind.

Wir müssen es also vorläufig dahin gestellt sein lassen, ob wir auf unserem weiteren Wege Anhaltspunkte finden, welche uns mit besonderem Gewicht für eine der beregten Theorien in die Wagschaale zu fallen scheinen.

V.

Die gesammten bisher beigebrachten Experimente wurden anfänglich angestellt, um die Frage nach der Entstehung der Melliturie bei Salzwasserinjectionen zu beantworten. Wir haben in einer früheren Publication[1]) gezeigt, dass wenn man continuirlich eine 1 procentige Salzwasserlösung in das Gefässsystem von Kaninchen injicirt, stets Zucker im Urin dieser Thiere auftritt.

Bei dem jetzigen Stande der Theorien über Diabetes waren zur Erklärung dieser Beobachtung die beiden Möglichkeiten in's Auge zu fassen, welche man bisher oftmals einander gegenüber gestellt hat. Der Zucker konnte im Blut durch ein vermindertes Verschwinden oder durch ein vermehrtes Einströmen die Norm überschreiten und so reichlich in den Harn gelangen.

Wir müssen zunächst darauf aufmerksam machen, dass diese beiden Möglichkeiten nicht erschöpfend sind, und dass die Schlussfolge, durch welche man zu ihnen gelangt, nicht so einfach und sicher ist, wie sie bei oberflächlicher Betrachtung erscheint. Sie setzt immer voraus, dass Uebertritt von Zucker in den Urin nur stattfindet, wenn der Zuckergehalt des Blutes die Norm überschreitet; dass er dann aber auch stattfinden muss. Dies sind aber bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse zwei ganz willkürliche Voraussetzungen. Ferner können auch recht wohl beide oben angeführte Fälle zusammen eintreten, so dass man also nie, wenn man die Zuckerretention bewiesen hat, die Ueberproduction ipso facto aus-

---

[1]) Reichert u. Du Bois Archiv 1871. H. 5.

schliessen kann und umgekehrt. Es ist hiernach also nur ein zweifelhaftes Verdienst, wenn man in einem Falle im Stande ist, wahrscheinlich zu machen, dass Zuckervermehrung im Blute durch verminderte Zerstörung oder das Gegentheil davon stattgefunden habe. Da wir aber mit der Obturation ein Mittel in der Hand hatten, diese Frage exacter, als alle unsere Vorgänger zu beantworten und da sich bei der Prüfung des Salzwasser-Curare- und piqûre-Diabetes einige für die Beurtheilung derselben interessante Punkte eruiren liessen, so legen wir unsere einschlägigen Experimente hier vor.

War ein vermehrtes Einströmen von Zucker in den Blutkreislauf die Ursache des behandelten Diabetes, so musste nach der Obturation der Zucker eben so wie in allen früheren Experimenten aus dem Blute verschwinden — verschwand derselbe nicht in der uns schon bekannten Weise, so bestand jedenfalls eine verminderte Zuckerzerstörung im Blute.

Wir legten uns nun zunächst die Frage vor, ob überhaupt bei der Salzwasserinjection der Zuckergehalt des Blutes vermehrt werde. Die folgenden Bestimmungen wurden zunächst mit Rücksicht darauf angestellt:

Nr.	Injicirte Menge Salzwasser-Cc.	Dauer der Injection.	Zucker $^0\|_0$ in der Carotis.
78.	350	52′	0,143
79.	1300	2^h 53′	0,179
80.	900	1^h 3′	0,11
81.	460	1^h 30′	0,08
82.	200	40′	0,2
83.	130	40′	0,1
84.	180	1^h	0,086

In den Experimenten 78, 79 und 80 war schon lange vor der Bluntersuchung Zucker im Urin aufgetreten, in den folgenden vier Versuchen wurde jedoch das Blut entnommen, so wie sich die erste Spur Zucker im Urin zeigte. Der Vollständigkeit wegen führen wir noch einige Experimente an, in welchen Natron subsulfurosum injicirt worden war, die Versuche sind von Herrn Küntzel angestellt

und in seiner Dissertation beschrieben,[1]) die Zuckerbestimmungen machte einer von uns.

Nr.	Injic. Menge.	Zucker im Herzblut.
K. 13.	500	0,109
K. 11.	545	0,12

Zum Vergleich fügen wir endlich die Zahlen von einigen Experimenten bei, in welchen die Salzwasserinjection nicht so lange fortgesetzt worden war, bis Zucker im Urin auftrat, allerdings war derselbe nach unsern Erfahrungen in Bälde zu erwarten.

Nr.	Injic. Menge	Zucker %
85.	100	0,1 in car.
86.	510	0,087 dsgl.
87.	230	0,098 im Herzblut
88.	170	0,0 in car.
89.	100	0,129 dsgl.
K. 9.	605 Na. subs. 1%	0,07 im Herzblut
K. 10.	670 do.	0,088 do.

Wir durften aus diesen Zahlen den Schluss ziehen, dass der Zuckergehalt im Blut in toto gegenüber dem des normalen Thiers etwas erhöht sei, weil unsere Thiere ausser dem Blute noch Salzwasser in den Gefässen hatten und trotzdem der Procentgehalt nicht vermindert war. Dabei schien uns aber das Mehr an Zucker, welches die Niere passirte, gegen die Norm unverhältnissmässig gering, ja wenn man bedachte, dass bei unsern Salzwasserinjectionen die Herzthätigkeit stets allmählich herabgesetzt wurde, so war es überhaupt fraglich, ob mehr als bei normalen Kaninchen mit dem Blute durch die Niere geführt werde. Erst wenn man die Versuche betrachtet, in welchen die Injection längere Zeit fortgesetzt war (namentlich 79), so ergiebt sich ein schlagendes Resultat. Mit Rücksicht auf diese dürfen wir es jedenfalls als sicher betrachten, dass bei fortdauernder Salzwasserinjection in's Blut der Zuckergehalt desselben zunimmt, aber zu der Zeit, wo zuerst Zucker im Urin erscheint, ist die Zu-

[1]) Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Melleturie. Dissertat. Berlin 1872.

ıahme noch so unbedeutend, dass sie für unsere Untersuchungsnethoden nicht in's Gewicht fällt und uns zwingt, die Frage aufzuverfen, ob denn überhaupt eine Vermehrung des Blutzuckers eine :onditio sine qua non für das Zustandekommen der Melliturie ist? Die Grösse der Fehlerquellen bei der Zuckertitrirung verbietet uns, nit apodictischer Gewissheit zu behaupten, es sei keine Zuckervermehrung im Blute vorhanden gewesen, als die ersten Spuren Zucker in den Urin gelangten Im Gegentheil ist es ja aus den Versuchen 78 und 79 wahrscheinlich. Dann müssen wir aber allerdings den Anschauungen von Becker entgegen erklären, dass die Nieren viel präciser functioniren, als er aus seinen Injectionen von Traubenzucker geschlossen hat. Wenn er meint, es gelange erst Zucker in den Urin, wenn der Gehalt des Blutes davon 0,5% erreiche, so müssen wir behaupten, dass eine Steigerung von höchstens 0,04 über die Norm schon Zuckeraustritt in den Harn zur Folge haben kann. In Rücksicht muss dabei immer gezogen werden, dass durch die starke Verdünnung des Blutes mit Salzwasser auch jedenfalls abnorme Diffusionsverhältnisse gesetzt worden sind, und dass das Blut bei Salzwasserdiabetes nicht ohne weiteres dem bei den Becker'schen Thieren verglichen werden darf. Für Thiere, denen Traubenzucker injicirt wird, hat Becker gewiss ganz recht, aber schon für solche, denen die piqûre gemacht wurde, nicht mehr, denn da hat er selbst schon bei einem Gehalt des Blutes von 0,357% Melliturie bekommen. Für den Salzwasserdiabetes liegt die Sache nun wieder ganz anders und es ist daher entschieden unrichtig, bei der Frage: wann tritt Zucker in den Urin über? immer die Normalzahl Becker's als maassgebend anzunehmen; die Verhältnisse sind dazu viel zu complicirt, es handelt sich nicht allein um den Zuckergehalt des Blutes, sondern gewiss auch um dessen Eiweissgehalt — welchen Einfluss der Blutdruck, der Zustand der Nierencapillaren und der Harncanälchen haben kann, ist bis jetzt kaum Gegenstand der Discussion, geschweige denn des Experimentes geworden. Die von Ustimowitsch in Ludwig's Laboratorium angestellten Versuche[1]) zeigen

---

[1]) Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig. V. 1870.

auf eine schlagende Weise, wie complicirt die Bedingungen für die Harnsecretion sein müssen und wie wenig wir im Stande sind, dieselben zu übersehen.

So sehen wir also bei einer genaueren Betrachtung von allen Seiten Schwierigkeiten und Bedenken, ohne dass wir im Stande sind, sie zu heben. Wir halten uns darum von allen weiteren Schlussfolgerungen entfernt und fragen nur, mit Rücksicht auf den allmählig sicher sich steigernden Zuckergehalt des Blutes bei Salzwasserinjectionen: Ist er durch eine verminderte Zerstörung oder durch ein vermehrtes Hinzuströmen von Zucker in's Blut bedingt? Zur Beantwortung der Frage wurden folgende Experimente angestellt:

I.

Es wurde den Thieren ein gewisses Quantum Salzwasser injicirt, dann die Leber ausgeschaltet und nach einer gewissen Zeit das Blut untersucht.

Nr.	Beginn Injectionen.	Injicirte Menge.	Leber ausgeschaltet um	Zucker im Blute der Carotis oder des Herzens.	
				Minuten nach Leberausschaltung.	%
90.	11h 20′	200	12h 15′	60′	0,074
				180′	0,056
91.	12h 15′	460	1h 45′	5′	0,08
				105′	0,04
				155′	noch eine Spur
92.	12h	350	1h 5′	72′	0,057

II.

Es wurde zuerst die Leber ausgeschaltet, dann sogleich Salzwasser injicirt.

Nr.	Injicirte Menge.	Thier lebt	Zucker im Herzen.
93.	320	45′	0,038
94.	310	47′	0,041
95.	230	30′	0,064
96.	190	95′	0,02
97.	110	95′	0,02 in car.
		170′	0,00

III.

Es wurde zuerst Salzwasser injicirt, dann die Leber abge- errt und nach der Absperrung noch weiter Salzwasser injicirt.

[r.	Beginn der Injection.	Injicirte Menge vor der Abklemmung.	Abklemmung um	Injicirte Menge nach der Abklemmung.	Zucker im Blut um	%
)8.	11h 45′	120	12h 15′	180	1h 45′	0,053
)9.	10h	170	11h 20′	80	11h 25′	0,1
					12h 55′	0,03
)0.	10h 30′	150	11h 35′	60	11h 35′	0,08
					12h 15′	0,03
)1.	11h 30′	100	12h 20′	100	12h 20′	0,12
					1h 30′	0,047

Aus allen diesen Resultaten ergiebt sich, dass durch das Salz- asser etwas Neues hinzukommt, was bewirkt, dass der Zucker cht so schnell wie normal aus dem Blute verschwinden kann. 'enn wir aus den Experimenten, wo dies möglich ist, den Zucker- :rbrauch in einer Minute nach der Leberabsperrung berechnen, so halten wir bei:

90.	0,00015
91.	0,0004
[1])93.	0,0013
[1])94.	0,0012
[1])95.	0,0011
[1])96.	0,00083
[1])97.	0,00083
[1])98.	0,0005
99.	0,00077
100.	0,00125
101.	0,00091

In den früheren Experimenten über das Verschwinden des Zuckers us dem Blute nach Abschluss von Chylus und Leber haben wir

[1]) In diesen Experimenten haben wir den Blutzuckergehalt im Moment er Leberausschaltung gleich 0,1 % gesetzt.

gefunden, dass durchschnittlich in der Minute 0,00125 % Zucker verloren ging. Dieser Zahl nähern sich nur die Experimente 93, 94, 95 und 100, in allen andern Fällen ging der Zucker langsamer verloren. In jenen Fällen nun ist am wenigsten Salzwasser von allen injicirt und die Thiere haben am wenigsten lange gelebt. Es können also diese Versuche nicht den andern gegenüber in's Gewicht fallen. Stellen wir eine Durchschnittsrechnung aus allen Experimenten an, so findet man, dass bei Salzwasserinjection in der Minute nur 0,00084 Zucker verloren gingen gegen 0,00125[1]) ohne Salzwasserinjection. Wenn also von nirgends her Zucker hinzugekommen sein kann, so würde aus diesen Versuchen klar und sicher folgen, dass Kochsalz das Verschwinden des Zuckers im Blute verlangsame. — So einfach liegt nun aber die Sache nicht. Wir wissen, dass die Muskeln Zucker und Glycogen enthalten und so wenig dies sein mag, so kann es doch gerade bei den Salzwasserexperimenten abnormer Weise in die Circulation gerissen werden und so die oben gefundene Differenz erklären.

Es ist gewiss von Interesse, darauf aufmerksam zu machen, dass Bernard vom Seesalz schon 1855 vorgetragen hat, es verlangsame den Verbrauch des Zuckers im thierischen Organismus. Derselbe stellte Versuche über Resorption von Zuckerlösung nach subcutaner Injection an und fand, dass der Zucker in grösserer Menge im Urin erschien, wenn er der Zuckerlösung Salz hinzufügte als ohne dieselbe. Wenn er ein Grm. Traubenzucker in 25 Cc. Wasser gelöst Kaninchen subcutan injicirte, so trat kein Zucker im Urin auf, wenn er aber nur die Hälfte dieser Zuckerlösung mit 1 Grm. Seesalz versetzt injicirte, so fand sich schon nach 15 Minuten Zucker im Urin wieder.[2])

Er macht darauf aufmerksam, dass die subcutane Injection von Salzwasser heftige Schmerzensäusserungen bei den Kaninchen hervor-

[1]) Wir legen unsern Zahlen durchaus keinen absoluten, nur einen relativen Werth bei und würden sie gar nicht anführen, wenn sie uns nicht so sehr erleichterten, unser Raisonnement klar zu machen.

[2]) Leçons de Physiologie expérimentale, cours du sémestre d'hiver 1854—1855, pag. 221 ff.

rufe und schliesst: s'il était permis de comparer cette action sous la peau à ce qui se passe quand le sel marin se trouve dans le sang, on pourrait conclure que cette substance agit comme excitant général du système nerveux. Bei der Abfassung unserer Arbeit über die Entstehung von Salzwasserdiabetes war uns dieser Passus nicht bekannt; jedenfalls stimmen unsere jetzigen Versuchsergebnisse auf's Beste mit denen von Bernard überein, dass Salz die Zerstörung des Zuckers im Blute beschränke; aber wir können unsere Experimente nicht einfach zu einer Bestätigung der Resultate jenes grossen Forschers verwerthen, wir haben schon den Punkt angedeutet, welcher uns bedenklich macht.

Nachdem Tiegel in der neuesten Zeit gefunden hat,[1]) dass bei der Zerstörung der rothen Blutkörperchen ein saccharificirendes Ferment frei werde, hat derselbe jetzt im Verein mit Plosz[2]) demonstrirt, dass wenn man geschlagenes Blut mit dem 10- bis 12fachen Volumen $^1/_2$- bis $^3/_4$ procentiger Salzlösung bei einer Temperatur von nicht über 5° C. stehen lässt, alsbald in das Salzwasser ein Ferment übergeht, mit dessen Hülfe Stärkekleister schnell in Zucker übergeführt werden kann. Beide Autoren erklären dem entsprechend den Salzwasserdiabetes so, dass sie annehmen, die injicirte Flüssigkeit mache sowohl das Ferment aus den Blutkörperchen frei, als sie auch Glycogen aus der Leber auswasche: so seien die Bedingungen zur Entstehung eines vermehrten Zuckergehaltes gegeben. Die Möglichkeit, dass Glycogen aus der Leber ausgewaschen werde, ist nun allerdings in unsern Experimenten eliminirt, aber wir konnten nicht jede Möglichkeit, dass Glycogen in's Blut gelange, eliminiren, da der Zucker- und Glycogengehalt der Muskeln unbestritten dargethan worden ist. Es ist also zu erwägen, ob wir nicht durch unsere Salzwasserinjectionen auch Glycogen aus den Muskeln ausgewaschen haben und ob also nicht dies verlangsamte Verschwinden des Zuckers nur scheinbar ein solches war, welches

---

[1]) Pflüger's Archiv, Bd. VI.: über eine Fermentwirkung des Blutes.

[2]) Pflüger's Archiv, Bd. VII.: über das saccharificirende Ferment des Blutes.

vielmehr dadurch veranlasst wurde, dass sich aus dem Muskelglycogen noch neuer Zucker im Blute bilden konnte.

Es hatten uns also diese umständlichen Versuche über den Salzwasserdiabetes zu keinem definitiven Resultate geführt. Wäre der Zucker ebenso aus dem Blute verschwunden, wie bei nicht injicirten Thieren, dann wären die Versuche von Werth gewesen, wie aber jetzt die Verhältnisse liegen, kann unsere Methode auf die Frage: „ob Diabetes durch verminderte Zerstörung oder Diabetes durch vermehrte Production?“ keine definitive Antwort geben. — So sind wir gerade in der Beantwortung derjenigen Frage gescheitert, welche für uns der Ausgangspunkt zu allen hier vorgelegten Untersuchungen geworden war. Vielleicht konnte uns aber unsere Methode bei anderen Formen von künstlichem Diabetes bessere Dienste leisten und wir beschlossen daher, dieselbe noch auf den Curare- und piqûre-Diabetes anzuwenden.

Man hat durch eine Reihe eingehender Experimente constatirt, dass bei Zufuhr des Kochsalzes die ausgeschiedene Harnstoffmenge stieg und nahm daher einen vermehrten Eiweissumsatz im Organismus an.[1]) Man wird aber offenbar nicht deshalb allein einen erhöhten Stoffwechsel annehmen dürfen, es wird nöthig sein, den Einfluss der Kochsalzzufuhr auf den Wechsel der stickstofflosen Körperbestandtheile einer weiteren Prüfung zu unterziehen. Dieser letztere kann dadurch, wie es Bernard's und vielleicht unsere Experimente andeuten, sehr wohl herabgesetzt werden. Wenn das Kochsalz so im Stande wäre, eine wirksame Verschiebung im Stoffwechsel hervorzubringen, so dürfte es der Therapie in einem wesentlich anderen Lichte als bisher erscheinen. —

---

[1]) C. Voit, Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes etc., München 1860, wo sich die älteren Kochsalzversuche discutirt finden. Dass auch Kochsalzentziehung die Harnstoffausscheidung steigert (Kaupp, E. Klein und E. Verson), beeinträchtigt diesen Schluss nicht.

VI.

Den durch Curare hervorgerufenen Diabetes hat zuerst ausführlich Bernard geschildert.[1] Er erklärt die Entstehung desselben durch eine Wirkung dieses Giftes auf das Nervensystem; während die piqûre allein auf den Punkt der Medulla oblongata wirkt, von welchem aus man die Thätigkeit der Leberfuuktion erhöhen kann, wirkt das Curare auf alle die Punkte des Gehirns, welche die Thätigkeit der Körperdrüsen beherrschen: so sieht man nach der Curarevergiftung den Speichel aus dem Munde, die Thränen über die Augenlider fliessen; aus einer Fistel des ductus Wirsungianus strömt reichlich das Secret, die Blase füllt sich schnell mit Harn und so vermehrt sich auch die Leberthätigkeit und die Folge ist Diabetes.

Dieser Ansicht von Bernard steht jetzt eine andere über das Zustandekommen des Curarediabetes von Winogradoff[2]) gegenüber. Derselbe bestimmte den Verlust, welchen die Leber an Glycogen beim Hungern erleidet, dadurch, dass er einem Thiere ein Stück Leber abschnitt und den Glycogengehalt quautitativ bestimmte. Nach $3\frac{1}{2}$ und 4 Stunden tödtete er dann das Thier und bestimmte in einem entsprechenden Leberstück wieder den Glycogengehalt. In drei Bestimmungen fand er:

---

[1]) Leçons de physiologie expérimentale, 1854—55, p. 343.

[2]) Virchow's Archiv, Bd. 27.

Tab. I.

Nr.	Zeit von der letzten Fütterung bis zur ersten Bestimmung.	Im ersten Leberstück Glycogen %.	Im zweiten desgl.	Verlust an Glycogen pro Stunde.	Zeit zwischen beiden Bestimmungen.
I.	3^h 30′	1,099	0,643	0,13	3^h 30′
II.	4^h	0,099	0,643	0,087	4^h
III.	16^h	0,417	0,389	0,007	4^h

Nun vergiftet er Thiere mit Curare, entnimmt das erste Leberstück kurz vor der Vergiftung und erhält folgende Zahlen:

Tab. II.

Nr.	Zeit von der letzten Fütterung bis zum Beginn des Experiments.	Im ersten Leberstück.	Im zweiten Leberstück.	Pro Stunde Verlust.	Zeit zwischen beiden Bestimmungen.
I.	5^h 30′	0,4	0,132	0,089	3^h
II.	14^h	0,354	0,254	0,0154	6^h 30′
III.	20^h	0,39	0,263	0,032	4^h
IV.	24^h	0,289	0,235	0,0135	4^h
V.	14^h	0,327	0,257	0,014	5^h

Vergleicht man hier die wirklich vergleichbaren Experimente in Tabelle I. und II., also Versuch III. der ersten mit Versuch II. und V. der zweiten, so kann man schliessen (wenn man aus 3 Experimenten, unter so complicirten Verhältnissen angestellt, überhaupt etwas schliessen will), dass der Glycogenverbrauch in der Leber beim curarisirten Thier schneller von Statten geht, als beim nicht curarisirten. Dies würde also dafür sprechen, dass der Curarediabetes auch seine Erklärung durch eine vermehrte Zuckerproduction in der Leber finden kann.

Winogradoff schliesst aber aus eben diesen Versuchen, dass beim Diabetes in Folge von Curarevergiftung die Quantität des

Glycogens (und Zuckers[1]) in der Leber nicht vergrössert und die Umwandlung des Glycogens in Zucker nicht beschleunigt wird. Wie dies letztere aus seinen Experimenten folgen soll, ist uns, offen gestanden, nicht verständlich. Es ist so viel klar, dass er seine eigenen Experimente nicht genau analysirt und ihre Tragweite nicht eingehend gewürdigt hat. Wir haben dieselben übersichtlich geordnet und in die beiden oben gegebenen Tabellen gebracht und so haben wir uns zurecht finden können. Winogradoff aber hat dies in seiner Arbeit selbst ganz versäumt und nur so können wir verstehen, wie er zu ganz andern Schlüssen gekommen ist, als aus seinen Versuchen gefolgert werden können.

So ist also der ganze Beweis[2]) Winogradoff's dafür, dass der Curarediabetes die Folge einer verminderten Zuckerzerstörung im Organismus sei, hinfällig. Um so interressanter erschien es uns, mit Hülfe unserer Versuchsmethode zu prüfen, ob die falschen Schlüsse nicht am Ende zu einem richtigen Resultate geführt hätten, denn die Ansicht Bernard's ist doch eben auch nicht durch directe Gründe gestützt, sondern vielmehr indirect aus verschiedenen Erscheinungen, welche er bei seinen Experimenten beobachtete, abgeleitet.

Die Frage ist mit unserer Methode leicht zu entscheiden. Wenn Winogradoff Recht hat, so muss der Zucker beim curarisirten Thier nach Abschluss der Leber nicht oder viel langsamer verschwinden, als beim nicht vergifteten.

[1]) Zuckerbestimmungen sind nur in Exp. II.—V. der 2. Tabelle gemacht; wir haben sie nicht angeführt, weil sie für unsere Auseinandersetzung bedeutungslos sind. Es ergiebt sich aus ihnen eine mehr oder weniger deutliche Zuckerabnahme während des Experimentes.

[2]) Was den ersten Theil des Schlusses von W. betrifft, „dass beim Curarediabetes die Quantität des Glycogens und Zuckers in der Leber nicht vergrössert sei", so scheint es nach einem weiter folgenden Passus, p. 545, als glaube er, dass die Glycogen- und Zucker-Menge in der Leber nach Curare-Vergiftung vermehrt gefunden werden müsse, wenn der Curarediabetes die Folge einer vermehrten Zuckerproduction in der Leber sei; dies wäre natürlich ein offenbarer Irrthum.

A. In den folgenden drei Experimenten wurde stets erst die Leber mit Unterbindung von Aorta und ductus thoracicus ausgeschaltet, dann curasirt, und zwar wurde die dreifache Dosis von derjenigen angewendet, von der wir erprobt hatten, dass sie bei unsern Thieren die vollständige Curarewirkung hervorrief.

Nr.	Vollständige Ausschaltung fertig.	Künstliche Respiration bis	Zucker im Herzblut.
102.	10^h 47′	12^h 47′	Keine Spur.
103.	11^h 30′	1^h	Spur? Flüssigkeit enthält nach langem Kochen mit viel Fehling'scher Lösung sparsame blaugraue Flocken.
104.	11^h 40′	1^h 10′	Wie vorige.

B. In den folgenden drei Experimenten war die Versuchsanordnung so, dass das Thier erst curarisirt, dann eine Stunde künstlich respirirt wird. Nun erst fand die Leber- und Darmausschaltung statt und es wurde nach 90 Minuten weiter respirirt.

Nr.	Curarisirt.	Carotisblut um Uhr	Carotisblut enthält Z. %₀	Ausschaltung um	Künstl. Respiration bis um	Zucker im Herzblut %₀.
105.	10^h 42′	11^h 42′	0,08	12^h 10′	1^h 40′	0,01 in max.
106.	11^h 20′	12^h 50′	0,13	1^h 10′	2^h 40′	0,04
107.	10^h	11^h	0,09	11^h 30′	1^h	0,00

Aus diesen Versuchen folgt ganz klar und einfach, dass Curare durchaus keine Verlangsamung in dem Verschwinden des Zuckers aus dem Blute herbeizuführen im Stande ist.[1]

[1]) Einer von uns hat auf der Naturforscher-Versammlung zu Wiesbaden vorgetragen, dass beim Salzwasser- und beim Curare-Diabetes die Zerstörung des Zuckers verlangsamt sei. Diese Resultate waren mit unseren ersten, noch nicht absolut zuverlässigen Ausschaltungs-Methoden gewonnen. Später als die sichere Methode mit Unterbindung des ductus thoracicus so eingeübt war, dass sie immer gleichbleibende Resultate gab, wurden alle Diabetes-Experimente mit derselben revidirt und diese letzte Serie ist so zuverlässig, dass alle früheren Versuche dagegen werthlos erscheinen und gar nicht weiter besprochen werden.

Der Curarediabetes muss also mit höchster Wahrscheinlichkeit durch eine vermehrte Leberthätigkeit erklärt werden. Wir hätten allerdings die Zahl dieser Experimente gern noch etwas vermehrt, namentlich mit Rücksicht darauf, dass wir früher zu andern Resultaten gekommen waren; aber da wir die damals begangenen Fehler später sehr wohl erkannt haben und die vorliegenden Versuche ganz absolute und unzweideutige Resultate geben, so haben wir geglaubt, auch so diesen Theil der Arbeit verlegen zu dürfen, zumal eine Reihe von Verhältnissen das Weiterführen derselben in der letzten Zeit unmöglich gemacht haben.

Bei dem übereinstimmenden Ausfall unserer Experimente ist nun das Resultat derer von Winogradoff ganz verständlich. Seine Versuche können wir unbedenklich acceptiren, zumal sie nur geeignet sind, die Ansicht Bernard's glänzend zu bestätigen und unsere Versuche zu ergänzen: wir haben gezeigt, dass der Zuckerverbrauch im Blute bei Curarevergiftung nicht verlangsamt, er hat gezeigt, dass der Glycogenverbrauch in der Leber bei Curarevergiftung beschleunigt ist.

VII.

Von höchstem Interesse musste es uns erscheinen, durch die Methode der Leberausschaltung festzustellen, wie die piqûre Bernard's wirke. Das Raisonnement war hier offenbar dasselbe, wie in den vorigen Versuchen. Entweder die piqûre wirkte dadurch, dass die Zuckerproduction in der Leber vermehrt wurde, oder dadurch, dass die Zuckerzerstörung im Organismus aufhörte. Wir brauchten nur Kaninchen durch den Stich Bernard's diabetisch zu machen, die Leber aus der Circulation auszuschalten und das Blut nach einer gewissen Zeit zu untersuchen, so musste damit eine Antwort auf diese Frage erhalten werden.

Die piqûre führten wir zuerst nach der Methode von Bernard, später nach der von Eckhard aus, welche letztere bei einiger Uebung ausgezeichnet sichere Resultate ergiebt. Es handelte sich für uns zunächst darum, die eigentliche Dauer der Wirkung des Zuckerstiches zu kennen. Man weiss, dass der Zucker im Urin 24 Stunden und länger beobachtet werden kann, aber es ist offenbar ebenso gut denkbar, dass sich in einer sehr kurzen Zeit eine übermässig grosse Menge Zucker im Blute ansammelt, welche dann erst allmählich ausgeschieden wird — wie es möglich ist, dass entsprechend dem mit dem Urin secernirten immer neuer Zucker im Blute sich anhäuft. Es mussten sich also drei Stadien im Zuckergehalt des Blutes nach der piqûre constatiren lassen; derselbe musste zunächst ansteigen, dann eine Zeit auf einer gewissen Höhe stehen bleiben und endlich allmählich wieder abnehmen. War die Wirkung der piqûre eine sehr kurz dauernde, so konnte möglicher Weise auch das zweite Stadium fehlen, jedenfalls aber mussten wir die Leber-

ausschaltung in diesem oder im ersten vornehmen, sonst konnte ein Abnehmen im Zuckergehalte des Blutes nichts beweisen.

Es stellte sich nun durch Zuckerbestimmungen des Blutes nach der piqûre heraus, dass in der ersten Stunde der Zuckergehalt sicher stieg und dass er späterhin zum Wenigsten eine Stunde abnorm hoch blieb. Die Zahlen, auf welche sich dieses Resultat gründet, sind folgende:

Nr.	Nach der piqûre.	Zucker % in carotis.	
108.	sogleich	0,13	
109.	1h	0,15	
110.	1h 40′	0,23	
111.	2h	0,4	
112.	3h 12′	0,29	
113.	3h 15′	0,29	
114.	3h 40′	0,099	
115.	3h 50′	0,09	
116.	4h 4′	0,096	
117.	4h 30′	0,1	
118.	11′	0,11	Bei einem Thier bestimmt.
	50′	0,15	
	1h 38′	0,2	
	1h 53′	0,25	
	2h 13′	0,2	
119.	1h	0,2	Bei einem Thier bestimmt.
	1h 30′	0,22	
	2h	0,22	
	2h 20′	0,19	

Es ist offenbar, dass bei verschiedenen piqûren die Wirkung etwas verschieden ausfallen muss, aber es ist wohl als sicher zu betrachten, dass in der zweiten Stunde nach einer wohlgelungenen piqûre noch nicht eine Neigung zum Sinken des Zuckergehaltes im Blute vorhanden ist. Es wäre uns am angenehmsten gewesen, den Obturator gleich nach ausgeführtem Zuckerstich einlegen zu können, aber die Unsicherheit, ob derselbe denn auch wirklich gelungen sei, liess uns nie ein rechtes Vertrauen zu derartigen Experimenten

fassen und wenn uns auch nach Eckhard's Methode öfter zahlreiche piqûren hinter einander gut gelangen, so kamen doch immer wieder Experimente dazwischen, welche nicht allen Anforderungen entsprachen. Wir haben aber bei allen unsern Versuchen nur diejenigen Thiere diabetisch genannt, deren Harn ohne weitere Vorbereitung mit geprüfter Fehling'scher Lösung beim Erwärmen auf ca. 80° C. einen deutlichen Absatz von Kupferoxydul gab (Eckhard). Wir halten an dieser Eckhard'schen Definition um so strenger fest, als wir überzeugt sind, dass der Begriff des künstlichen Diabetes ein ganz vager werden würde und bei den exacten Forschern um allen Kredit kommen müsste, wenn man ihn so weit griffe, wie es neuerdings wohl zu geschehen pflegt. Wir wissen wohl, dass es viele Gradationen giebt und dass wir manches Thier nicht als diabetisch anerkannt haben, welches man vielleicht als solches hätte betrachten dürfen; aber bei der Natur der Resultate, welche wir werden vorzulegen haben, durften wir derartigen Zweifeln keinen Raum lassen, und es war uns daher um so lieber, eine vielleicht etwas enge aber exacte Begriffsbestimmung von competenter Seite in der Literatur gegeben zu finden, an welche wir uns halten können.

Da die Thiere gewöhnlich erst eine Stunde nach der piqûre Zucker im Urin hatten, so mussten wir also die zweite zu unserem Obturationsexperimente benutzen. Dasselbe fiel folgendermassen aus:

Nr.	piqûre um	Obturat. um	Lebensdauer nach der Obt.	Zucker in der cava inf. vor der Obt.	Zucker im Herzen post mortem.
120.	12h 50′	2h 3′	1h 3′	0,24	0,16
121.	1h 8′	2h 28′	1h 22′	0,19	0,19
122.	12h 30′	1h 43′	40′	0,15	0,14
123.	10h 27′	11h 40′	1h 30′		0,12
124.	11h 30′	12h 45′	40′	0,2	0,14
125.	10h 56′	12h 12′	50′	0,2	0,1
126.	10h 52′	12h 7′	57′	0,19	0,13
127.	10h 55′	12h 30′	47′	0,2	0,12

Wir haben aus einer sehr grossen Zahl von Experimenten diejenigen ausgewählt, an welchen wir nichts auszusetzen hatten. Vor Allem mussten wir sicher sein, dass Leber und ductus thoracicus richtig abgeschlossen waren. Die Versuche, bei welchen uns dies nicht sicher schien, mussten natürlich fortbleiben. Ebenso liessen wir alle Experimente fort, in welchen die Thiere nicht über 35′ gelebt hatten. Wenn in 80′ etwa 0,1 % Zucker aus dem Blute verschwindet, so geht in 35′ (so rechneten wir) etwas über 0,04 verloren und da wir die Fehlerquellen gleich 0,02 bei jeder Titrirung schätzen mussten, so ergab das bei jedem Experiment, wenn der ungünstigste Fall eintrat, einen Fehler von 0,04. Man kann allerdings auch denken, dass bei einem höheren Zuckergehalt des Blutes, wie er durch die piqûre herbeigeführt wird, der Zucker möglicher Weise schneller zerstört wird, als normaler Weise. Wir haben aber diese Frage keiner näheren Untersuchung unterzogen und verfahren daher vorläufig so, als ob dies nicht zuträfe. Für die Beantwortung unserer Cardinalfrage ist diese Sache nicht von Belang.

Ferner haben wir ein Experiment fortgelassen, in welchem wir bei einem diabetischen Thiere im Blute der Cava 0,1 % Zucker fanden und, nachdem das Thier noch 100′ nach der Abklemmung lebte und keine Anstalten machte zu sterben, im Blut des Herzens 0,09 %. In diesem Falle war die Obturationsblase etwas klein gewesen und hatte möglicher Weise nicht von Anfang an die Cava sicher verschlossen. Dann aber war dies der einzige Fall, in dem wir bei einem diabetischen Thiere so wenig Zucker im Blute gefunden haben und wir fürchten daher, dass irgend ein grober Fehler mit untergelaufen ist.

So blieben uns 8 Experimente, von denen in 6 das Verschwinden des Zuckers ganz evident ist, in zweien ist dagegen der Zucker nicht verschwunden. Es kann unter solchen Verhältnissen nicht einfach aus der Majorität der Experimente ein Schluss gezogen und danach die übrigen verworfen werden. Für unsern speciellen Fall ist aber wohl zu beachten, dass, wenn bei der Obturation irgend ein geringer Fehler gemacht wurde, derselbe stets zur

Folge haben musste, dass der Zucker nicht verschwand; es ist auch klar, dass bei einem so complicirten Experiment ein Fehler unterlaufen konnte, welcher nachher nicht gefunden worden ist. Unter diesen Umständen glauben wir, dass auch jedes einzelne von den sechs Experimenten schwerer in die Waagschaale fallen muss, als eins von den beiden mit entgegengesetztem Resultat.

Als Ergebniss dieser Untersuchungen finden wir also, dass durch die piqûre ein vermehrter Zuckergehalt des Kaninchenblutes erzielt wird und dass diese Vermehrung nicht die Folge einer verminderten Zerstörung im Organismus selbst sein kann; vielmehr muss eine vermehrte Zuckerzufuhr in's Blut hinein in Folge der piqûre Statt gefunden haben. Ob dieselbe von der Leber allein hergekommen ist, oder vom Darm her, oder endlich von beiden, das ist natürlich aus unseren Experimenten allein nicht zu folgern.[1] Wie sehr die überwiegende Wahrscheinlichkeit für die Leber spricht, brauchen wir wohl nicht zu discutiren.

Die Idee, dass das Auftreten von Zucker im Urin die Folge einer ungenügenden Zerstörung desselben im Blute sein könne, ist schon viel älter als die Entdeckung Bernard's von der glycogenen Function der Leber. Nach ihm hat zuerst Reynoso dieselbe mit neuen Gründen zu stützen gesucht und Bernard bekämpfte sie bald energisch.[2] Nichtsdestoweniger hat sie sich nicht verdrängen lassen, und wenn sie bisher auf den piqûre-Diabetes am wenigsten angewandt worden, so ist es wohl nur Bernard's Autorität gewesen, welche ihn geschützt hat.

Wir hatten beim Beginn unserer Versuche die Hoffnung gehegt, dass wir auf Repräsentanten sowohl des Diabetes durch vermehrte Zuckerproduction als auch des durch verminderte Zuckerzerstörung treffen würden. In dieser Erwartung sind wir gründlich getäuscht worden. Ja bei derjenigen Form, wo die Theorie von der verlangsamten Zerstörung experimentell am umfassendsten begründet worden war, haben wir uns direct gegen diese Theorie erklären müssen.

---

[1]) Vergleich die Erörterungen in Abschnitt IV.

[2]) Leçons de physiologie exper. 1854—55, p. 347 ff.

Wir haben also keinen Grund gefunden, anzunehmen, dass es einen Diabetes durch zu langsames Verschwinden des Zuckers aus dem Blute giebt. Es muss dahingestellt bleiben, ob unter den Arten von arteificiellem Diabetes, welche wir nicht prüfen konnten, der eine oder der andere sich finden wird, welcher jener Theorie eine neue Stütze verleiht.

VIII.

Es kann mit Recht in Frage gestellt werden, ob wir auf Grund der vorliegenden Untersuchungen berechtigt sind, Schlüsse auf den Diabetes mellitus des Menschen zu machen. Wir gerathen unfehlbar auf ein Gebiet, wo wir nichts absolut sicheres mehr behaupten dürfen. Wir finden auch die Berechtigung zu den folgenden Betrachtungen nicht sowohl in den Resultaten, zu welchen wir gelangen werden, als darin, dass wir in den Folgerungen, welche etwa gezogen werden können, Anhaltspunkte zu weiteren Versuchen über die Aetiologie dieser Krankheit zu finden hoffen.

Fragen wir, was vom Zuckergehalte des Blutes bei Diabetes mellitus bekannt sei, so begegnen wir überall der Annahme, dass ein abnormer Gehalt des Blutes das Auftreten dieses Stoffes im Urin verursache. Dieselbe ist experimentell gestützt durch die Versuche, welche Becker auf Lehmann's Veranlassung angestellt hat. Für den Menschen besitzen wir aber nur sehr wenige und sehr voneinander abweichende Zuckerbestimmungen in diabetischem Blute.[1])

[1]) Lehmann, physiol. Chemie, II., p. 217, giebt an, 0,047% Zucker in maxim.

Fonberg, Annalen der Chemie und Pharmacie, 1847, Bd. 63, p. 360 fand 0,034%.

Drummond. On Urine and Blood in a case of Diabetes mellitus, Monthly-Journal of Med., 1852, vol. XIV., p. 281, bestimmte 0,2% citirt nach Milne Edwards Physiol. comp. I., p. 302.

Gäthgens fand post mortem im Blute des rechten Herzens 0,2881%, im arteriellen Blut fand er keinen Zucker. Hoppe-Seyler medicin. chem. Untersuchungen.

Wir haben nach unserer Methode in 3 Fällen von Diabetes nellitus den Zuckergehalt des Blutes bestimmt; es waren sämmtlich chwere Fälle, welche zwischen 4 und 7% mit dem Urin ausschieden. Als Mittel aus einer sehr grossen Zahl von Bestimmungen anden wir:

im Fall 1. 0,35 %,
— 2. 0,3 %,
— 3. 0,3 %,

lso dasjenige Quantum, welches nach (Lehmann und) Bernard gerade nothwendig sein soll, um den Uebertritt von Zucker aus lem Blute in den Urin zu veranlassen.

Vergleichen wir damit nun die Resultate, welche wir mit der leichen Methode bei der Untersuchung des Blutes anderweit errankter oder ganz gesunder Individuen fanden. In zahlreichen Bestimmungen, welche sehr wohl mit dem Quantum Blut ausgeführt verden können, das ein gut applicirter Schröpfkopf liefert, konnten vir stets zwischen 0,04 und 0,1% nachweisen. Der Versuch wurde ngestellt bei ganz elenden und kachectischen, wie bei robusten und räftigen Individuen, bei acuten wie bei chronischen Krankheiten, ei Typhen in den verschiedenen Stadien des Fiebers, bei Pneumoien, acuten Rheumatismen, Erysipelen, Psthisen im Beginn wie am nde ihrer Erkrankung. Von selteneren Krankheiten führen wir an: ortenaneurysma, Tuberculöse Meningitis, Anaemia splenica, Icterus phoides, Phosphorvergiftung,[1]) Chorea mit tödtlichem Verlauf — benso fand sich Zucker in verschiedenen Fällen von Lebercarcinom, ebercirrhose und amyloider Degeneration der grossen Unterleibsrüsen. Im ganzen haben wir über fünfzig Fälle geprüft.

Der Zucker wurde nur vermisst im Blute eines Kranken, elcher an hochgradiger Aorteninsuffucienz mit Mitralstenose litt nd der noch in der Agone venäsecirt wurde. Es würde keinen weck haben, alle von uns gewonnenen Zahlen aufzunehmen, sie

---

[1]) Leider stand uns kein Fall von echter acuter gelber Leberatrophie Gebote. Bei dieser Krankheit mussten wir theoretisch das Verschwinden s Zuckers erwarten.

sind immer noch zu wenig zahlreich, um für bestimmte Krankheiten etwas werthvolles zu ergeben; nur das ist von Bedeutung, dass sie alle zwischen 0,1% und 0,04% schwanken.

Hieran reihen sich die Beobachtungen, welche beweisen, dass in allen serösen Transsudaten Zucker gefunden werden kann. Auch hier suchte man zuerst nur bei Diabetikern. So meldet z. B. Würtz in einer besonderen Note die Gegenwart von Zucker, welchen er in der Flüssigkeit gefunden hatte, die in einer Vesicator-Blase bei einem Diabetiker sich ansammelte.

Bald aber wandte man sein Augenmerk auch auf andere Krankheiten. Frerichs[1]) suchte und fand den Zucker in einem Falle von amyloider Degeneration der Unterleibsdrüsen, Grohe[2]) in einigen pleuritischen Exsudaten[3]) und gleichzeitig Colin[4]) in den normalen serösen Flüssigkeiten der verschiedenen Körperhöhlen. Auf der Frerichs'schen Klinik sind dann ausgedehnte Untersuchungen über alle möglichen serösen Flüssigkeiten (aus Pleura, Abdomen, Gehirnhöhlen, Vesicatorblasen, Oedemen) angestellt worden und der Zucker überall gefunden.[5])

Solchen Resultaten gegenüber können wir den Zucker nicht mehr für einen abnormen Blutbestandtheil halten. Bei allen Thierversuchen war ein vorsichtiger Scepticismus berechtigt, aber wenn man einen so einfachen Versuch machen kann, wie den, dass man einem beliebigen Menschen an einer beliebigen Stelle des Körpers einen Schröpfkopf setzt, das gewonnene Blut mit schwefelsaurem Natron und destillirtem Wasser kocht und im Filtrat mit guter Fehling'scher Lösung stets zwischen 0,04 und 0,1% Zucker titriren kann, so können wir, nach Allem, was wir bis jetzt wissen, die

---

[1]) Wiener medic. Wochenschrift 1854.

[2]) Verhandlungen der physic. medic. Gesellschaft zu Würzburg 1854.

[3]) Auch Bödecker in einem Falle: Henle und Pfeuffer VII., 1855.

[4]) Compt. rend. T. 40.

[5]) Naunyn in Reichert und Du Bois Archiv 1865 und C. Bock ebend. 1873; letztere Arbeit konnte leider nur in rudimentärer Gestalt publicirt werden.

Resultat nicht mehr anders deuten, oder wir müssen von Denen, welche es anzweifeln, eine neue Deutung verlangen, da über das Factum selbst kein Streit möglich ist.

Diese Resultate sind nur eine Bestätigung der Angaben, welche Carl Schmidt schon 1850 gemacht hat.[1] Dass es ihnen gegenüber bis jetzt noch immer in der klinischen Literatur Zweifel und Unsicherheit darüber geben konnte, ob der Zucker ein normaler Blutbestandtheil sei, ob nicht, ist erklärlich einerseits durch das Gewicht Bernard's, nach welchem der Zucker in der Lunge verschwand, dann aber weil Pavy's Lehre von der minimalen Spur Zucker, welche unveränderlich im Blute kreise, selbst Denen, welche an das Vorhandensein des Zuckers glaubten, denselben nicht für beachtungswerth halten liess — zumal wir bis heute noch nicht wissen, was aus ihm wird und welche Bedeutung er für den Organismus hat.

Aber wenn wir auch seine Verwendung noch nicht mit Sicherheit kennen, seine Verwendbarkeit ist uns nicht zweifelhaft. Hier müssen wir darauf hinweisen, dass man Glycogen und Zucker[2] im Muskel gefunden hat, dass wir wissen, im Muskel wird bei seiner Arbeit Kohlensäure[3] und Milchsäure[4] gebildet, während Glycogen verschwindet[5] und endlich, dass wir wissen, die Muskelarbeit geht nicht auf Kosten stickstoffhaltiger Elemente vor sich.[6]

---

[1]) Charakteristik der epid. Cholera.

[2]) Meissner.

[3]) Valentin; Ludwig und Sczelkow.

[4]) Du Bois Reymond.

[5]) Brücke, Arbeit von Weiss in den Wiener Sitzungsberichten, Bd. 64.

[6]) L. Hermann, Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln, p. 81 und p. 92, nimmt an, dass der bei der Muskelaction zerfallende Körper synthetisch regenerirt wird, indem das Blut Sauerstoff und eine kohlenstoffhaltende stickstofffreie Substanz liefert. Ranke Tetanus, p. 168 ff., hat besondere Aufmerksamkeit auf den Muskelzucker gerichtet. Seine Resultate sind aber nicht der Art, dass sie zu weiteren Schlussfolgerungen Anhaltspunkte geben. Voit, Untersuchungen über den Einfluss des Koch-

Es liegt hier also eine Idee nahe,[1]) welche mancherlei Angriffspunkte für physiologische Arbeiten liefern dürfte. Wir können natürlich keine Theorie darüber vorbringen, denn man müsste sie als ein Hirngespinnst bezeichnen, so lange keine weiteren Experimente in dieser Richtung vorliegen, aber diese Frage ist bei der jetzigen Lage der Dinge jedenfalls experimentell angreifbar[2]) und verdient deshalb wenigstens eine Erwähnung.

Es ist gewiss wahrscheinlich, dass der Zucker noch anderweitige Aufgaben im Organismus zu erfüllen hat, aber wir sind bisher nicht in der Lage, darüber Vermuthungen aussprechen zu können. Nur die Idee glauben wir noch bekämpfen zu müssen, welche auch aus unseren Experimenten herausgelesen werden könnte, als müsse der Zucker im Blute selber zersetzt werden. Wir halten dieselbe durch ihre Einseitigkeit geradezu für schädlich, denn von ihr geleitet wird man die nächsten Derivete des Zuckers immer im Blute suchen und doch muss man sich sagen, dass gerade dieses Bestreben bisher absolut nicht vorwärts gebracht hat — vielleicht gerade, weil man zu einseitig diesen Weg gegangen ist und darüber die andere Möglichkeit zu wenig berücksichtigte, dass eben so gut der Zucker in den Geweben verbraucht werden kann und auch dort seine nächsten Zersetzungsproducte aufgesucht

salzes, des Kaffee's und der Muskelbewegungen, hat zuerst zweifellos dargethan, dass die Muskelbewegung nicht die Harnstoffausscheidung vermehrt. Warum er trotzdem der Anschauung von M. Traube, Fick und Wislicenus sich nicht anschliesst, gehört nicht hierher. L. Hermann discutirt die einschlägigen Punkte als Gegner der Voit'schen Auffassung, a. a. O., p. 90 ff. Voit entwickelt die seine ausführlich in dem angezogenen Aufsatze. Eine den Thatsachen entsprechende vorsichtige Zusammenfassung der einschlägigen Hypothesen giebt Sée Leçons de pathologie experimentale p. 184 f., eine kühnere Lauder Brunton im British. Med. Journal 1874.

[1]) Wir wissen, dass die tägliche Zuckerausscheidung eines Diabetikers durch körperliche Bewegung herabgesetzt werden kann. Bouchardat berichtet z. B. darüber im Annuaire de therapeutique 1865.

[2]) Ludwig und Genersich, a. a. O.

werden müssen. Seitdem wir nicht mehr daran zweifeln können, dass der Ort der Kohlensäure-Bildung im Organismus in die Gewebe verlegt werden muss, wird für den Zucker-Verbrauch dieselbe Idee als die nächstliegende fest zu halten sein.

Wir können bis jetzt also keinerlei definitive Meinung darüber äussern, was aus dem Zucker wird. Mit Rücksicht aber auf die Constanz, mit welcher wir ihn in allen von uns untersuchten Fällen gefunden haben und mit Rücksicht darauf, dass wir im Organismus allerdings Aufgaben finden, welche von ihm erfüllt werden können, halten wir es doch für berechtigt, vorläufig dabei stehen zu bleiben, dass zu den Eigenschaften des gesunden Menschenblutes ein ganz bestimmter Zuckergehalt gehöre.

Auf diesem Standpunkte ist es denn auch natürlich, derjenigen Ansicht von der Function der Leber beizupflichten, welche in der neuesten Zeit immer mehr Anhänger zu gewinnen scheint.[1])

Die Leber hat die Aufgabe, den Zuckergehalt des Blutes zu reguliren; sie kann daher überflüssigen Zucker aufspeichern (zur Zeit der Verdauung z. B.) um ihn bei eintretendem Mangel dem Blute wieder zuzuführen; und sie besitzt, wenn ihr kein Zucker oder nicht genügend mit der Nahrung zugeführt wird, um den nothwendigen Zuckergehalt des Blutes davon zu bestreiten, die Fähigkeit, aus Eiweisskörpern (und Fett?) den nöthigen Zucker zu bereiten. Das Glycogen der Leber wäre dann die Form, unter welcher der Zucker festgehalten oder aufbewahrt werden kann, bis Mangel im Blute eintritt.

Es ist klar, dass die Leber ihre Pflichten nicht wird völlig erfüllen können, wenn im Uebermaasse Zucker mit der Nahrung zugeführt wird und ebenso muss beim Hungern eine Zeit kommen, wo sie nicht mehr den Zuckergehalt des Blutes auf seiner Durchschnittshöhe erhalten kann. Wenn aber ein Mensch keinerlei direct Zucker liefernde Substanzen in der Nahrung erhielte, so könnten wir schätzen, wie viel Zucker seine Leber produciren müsste, um

---

[1]) Bernard. Die verschiedenen Artikel in der revue scientifique.

das Blut mit dem normalen Zuckergehalt zu versorgen (wenn wir uns einmal gestatten, die beim Kaninchen gewonnenen Resultate auf ihn zu übertragen).

Berechnet man nach unseren Erfahrungen, dass aller in einem gegebenen Momente im Blut vorhandene Zucker in 45 Minuten zu Grunde gehe, so findet man, dass das Blut eines Menschen am Tage schon ein bedeutendes Quantum consumirt.

Wir haben im Blut von drei gesunden Männern, durch Schröpfköpfe von der Brust entzogen, 0,06, 0,092 und 0,07 % Zucker gefunden. Wenn nun ein Mensch 6250 Grms. Blut hat und dies in einem gegebenen Momente 0,06 % Zucker enthält, also in summa 3,75 Grms., so gehen diese in 45′ zu Grunde, das ergäbe für den Tag 120 Grms. Zucker. Natürlich kann man den Verbrauch des Tages nur bei einer so groben Rechnung, wie wir sie jetzt anstellen, für einen gleichmässigen gelten lassen. Da wir aber noch keine abgeschlossenen Experimente über die Frage vorlegen können, welche Momente den Zuckerverbrauch verlangsamen oder beschleunigen, so müssen wir ganz weite Grenzen annehmen und glauben etwa schätzen zu dürfen, dass ein gesunder Mensch in seinem Blute pro die zwischen 100 und 200 Grms. Zucker verbraucht.

Wir wollen einmal versuchen, dieses Resultat in der Betrachtung des Diabetes mellitus zu verwerthen. Es hat sich in der letzten Zeit immer mehr die Ansicht Boden verschafft, dass der Diabetes des Menschen in Folge eines verminderten oder aufgehobenen Zuckerverbrauchs im Organismus entstehe. Nachdem, wie es schien, Winogradoff zuerst beim Curarediabetes experimentell gezeigt hatte, dass eine solche Form wirklich existire, wurde diese Theorie durch Versuche von Pettenhofer und Voit am Menschen selbst mit den bestmöglichen Gründen gestützt. Wir übergehen es, die Namen Derer hier anzuführen, welche ohne weitere experimentelle Begründung eine solche Idee schon früher ausgesprochen hatten.

Jene beiden Autoren fanden bei einem Respirationsversuch, dass ihr Kranker etwa so viel Sauerstoff aufnahm und so viel Kohlensäure abgab, wie ein Gesunder unter gewöhnlichen Verhält-

nissen. Da aber der Diabetiker viel mehr Nahrung zu sich nimmt, wie der Gesunde, so nimmt er verhältnissmässig zu wenig Sauerstoff aus der Luft auf. So komme es, schliessen sie nun, dass die abnorm grosse Nahrungsmenge nicht vollständig oxydirt werden könne und ein Theil derselben nicht bis zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, sondern als Zucker ausgeschieden werde. Mit der Annahme, dass die beim Diabetiker vorhandenen Blutkörperchen in geringerem Grade als normal die Fähigkeit besitzen, Sauerstoff zu binden, könnte man dem entsprechend das Wesen des Diabetes mellitus erklären.

Diese Theorie ist um so ansprechender, als sie auf mustergültigen Versuchen basirt. Es sind damit aus einem bis dahin ganz unbekannten und jedenfalls fundamentalem Symptom der Krankheit die äussersten Consequenzen gezogen. Aber es ist doch nicht absolut nothwendig, dass die Blutkörperchen einfach dadurch, dass eine grössere Menge verbrennlichen Materials im Blute kreist, gezwungen sind, entsprechend mehr Sauerstoff aufzunehmen und wenn man dies zugiebt, so steht die Möglichkeit offen, dass die Fähigkeit der Blutkörperchen jenes Diabetikers, Sauerstoff zu binden, nicht vollständig in Anspruch genommen wurde, aus Gründen, welche uns natürlich zur Zeit völlig unbekannt wären.

So glauben wir also, dass bei dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse die eine Theorie (der Diabetes beruhe auf verminderter Zuckerzerstörung) noch nicht die andere (welche ihn durch ein fehlerhaftes Functioniren der Leber erklärt,) völlig unmöglich gemacht hat. Unsere Resultate haben uns sogar ein gewisses Misstrauen gegen die erstere eingeflösst. Allerdings bestätigt sich dieses nicht, wenn wir mit unserer oben angestellten Rechnung die Zahlen vergleichen, welche die klinische Beobachtung von Diabetikern geliefert hat. Wenn wir den täglichen normalen Zuckerconsum des Menschen zu 200 Grms. annehmen, so muss nach der oben angezogenen Theorie die Leber im Stande sein, bei reiner Fleischdiät dieses Quantum zu produciren. Ist nun beim Diabetiker die Leber gesund, der Zuckerverbrauch aber aufgehoben, so giebt uns seine Zuckerausscheidung durch den Urin bei reiner

Fleischdiät das Quantum Zucker, welches die Leber producirt hat.

Aus der Literatur lassen sich etwa folgende hier in Betracht kommende Zahlen sammeln:

Griesinger fand bei einem Manne, welcher absolute Fleischdiät bekam, pro die im Urin

137,44
148,05
126,0 Grms. Zucker;

bei einem zweiten:

126
160,6 Grms. Zucker;

bei einem dritten:

118
176

Die höchsten Zahlen von Pavy unter denselben Verhältnissen sind:

150
196 Grms.

Pettenhofer und Voit berechnen bei ihrem Diabetiker, wie viel Zucker bei gemischter Kost aus Eiweisskörpern gebildet wurde, indem sie von der Gesammtproduction denjenigen abziehen, welcher aus den gegebenen Kohlenhydraten berechnet wurde. Sie erhalten als grösstes, aus Eiweisskörpern gebildetes Quantum 293 Grms.; dies ist aber nur einmal der Fall, von allen andern Zahlen ist die grösste 176 Grms.

Weit übertroffen aber wird die grösste Zahl der Münchener Beobachter durch eine Zahl von Andral,[1] bei welchem ein Diabetiker unter exclusiver Fleischnahrung 656 Grms. Zucker producirt.

Wir haben nicht alle Zahlen, welche sich in der Literatur finden, hier zusammenstellen wollen; wir glauben aber garantiren

---

[1]) Compt. rend. T. 41.

zu können, dass sich nur diese Beiden finden, welche über 200 hinausgehen.[1])

Lassen wir zunächst die beiden grossen Zahlen unbeachtet, so können wir nach unseren Resultaten am Kaninchen folgende Betrachtung anstellen. Wir nehmen an, dass beim Diabetiker die Zuckerzerstörung absolut gehemmt ist. In dem Falle wird der gesammte Zucker im Urin erscheinen. Wir haben oben berechnet, dass der gesunde Mensch täglich 100 bis 200 Grms. Zucker in seinen Geweben zerstört, der Diabetiker kann dies nicht und wir finden in der Wirklichkeit, dass die Ausscheidungsgrösse bei ihm nicht 200 übersteigt. Die niederen Zahlen sind dadurch erklärlich, dass viele Kranke noch im Stande sind, etwas Zucker zu verbrauchen. Alles dieses würde also auf's Beste mit der Annahme von Pettenhofer und Voit stimmen

Dagegen aber würden nun jene beiden grossen Zahlen (293 und 656 Grms. tägliche Ausscheidung) entschieden dafür sprechen, dass beim Diabetes eine abnorme Production von Zucker stattfinden müsse. Es ist aber sehr zu bedenken, ob jene Zahlen absolut sichere sind. Aus unseren Erfahrungen, welche wir ganz exacten Controllen auf der Frerichs'schen Klinik verdanken, ging immer hervor, dass bei zuverlässigem Ausschluss aller Kohlenhydrate von der Nahrung der Zuckergehalt des Urins stets auf ein Minimum hinunterging. Wir können also nur die alte Bemerkung wiederholen, dass jeder isolirte Diabetiker, auf Fleischdiät beschränkt, im höchsten Grade zu Täuschungen geneigt ist und der Bildungsgrad des Kranken ist selten ein solcher, dass man auf seine Wahrheitsliebe wissenschaftliche Theorien gründen könnte.

Wenn man geneigt ist, der in diesem Abschnitte durchgeführten Betrachtung einigen Werth beizulegen, so möchten wir in der Zu-

---

[1]) D. h. natürlich bei exclusiver Fleischdiät. Seegen's Fall 40 in Virchow's Archiv, Bd. 30, hatte bei fast ausschliesslichen Fleischgenuss über 450 Grms. Zucker in 24 h. Leider sind diese Fälle gar nicht zu verwerthen, da man schon die unter klinischer Controlle immer höchst misstrauisch betrachten muss.

kunft ein besonderes Gewicht auf die Bestimmung der Zuckerausscheidung bei absolut sicherem Ausschluss der Zufuhr von Kohlhydraten legen. Es muss sich dann zeigen, ob die Fälle häufiger vorkommen, bei welchen pro die mehr als 200 Grms. Zucker im Körper producirt werden. Wir können aber nicht schliessen, ohne noch einmal zu betonen, dass wir vollkommen wissen, auf wie zweifelhaftem Boden unser Raisonnement steht. Es ist dies das erste Mal, wo versucht wird, den täglichen Zuckerverbrauch im menschlichen Blute zu schätzen und wir hielten es für werthvoll genug, zeigen zu können, dass man überhaupt an dergleichen denken dürfe.



Freyhoff's Druckerei in Nauen.